

Aus der Klinik für Kinder - und Jugendmedizin
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Ludwig Gortner

Akute respiratorische Infektionen im Säuglings- und Kleinkindalter

Kohorten Studie 2011 bis 2013 am Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2014

vorgelegt von: Nora Schmitz

geb. am: 17.01.1986 in Bonn

Abstrakt auf Deutsch

Im Rahmen einer Studie über akute respiratorische Infektionen im Säuglings- und Kleinkindalter am Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin der Universität des Saarlandes (ARI-Paed-Studie) wurden für die Infektionssaisons 2011/12 und 2012/13 umfangreiche klinische Daten erhoben. In der vorliegenden Studie werden Teile dieses Datenbestandes in Bezug auf die vorgefundenen respiratorischen viralen und bakteriellen Erreger ausgewertet. Saisonalität, Geschlechts- und Altersabhängigkeit, klinische Parameter und Schwere der Erkrankungen indiziert durch stationäre Aufenthaltsdauern werden erörtert. Im Mittelpunkt stehen die Fragen: Was kann in Bezug auf einzelne festgestellte virale und bakterielle respiratorische Erreger, was im Vergleich dieser Erreger untereinander und was in Bezug auf Wechselwirkungen zwischen diesen Erregern ausgesagt werden? Ein Schwerpunkt wurde auf den Vergleich der drei am häufigsten aufgefundenen viralen Erreger Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus und Humanes Bocavirus gelegt. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen und ergänzen viele Feststellungen in der aktuellen Literatur, führen jedoch auch zur Aufstellung neuer Thesen. Unsere Befunde bekräftigen, dass der erst relativ kürzlich entdeckte Humane Bocavirus als pathogener respiratorischer Erreger für schwere akute respiratorische Infektionen angesehen werden kann und sehr stark mit bakteriellen, insbesondere jedoch mit viralen Koinfektionen einhergeht. Die Analysen der Verläufe einiger Infektionen mit diesem Virus geben zu der These Anlass, dass unmittelbar vorangehende andere respiratorische virale oder bakterielle Infektionen den Weg für das Humane Bocavirus bereiten können.

Abstract in English

A lot of clinical data has been collected within the framework of ARI-Paed Study for Acute Respiratory Infections at Children Hospital of Saarland University Medical Centre, Homburg, Germany for infection seasons 2011/12 and 2012/13. Our study utilises part of this data base to evaluate respiratory viral and bacterial agents. Seasonal influences, dependencies on age and gender, clinical parameters and severity of disease indicated by duration of hospitalisation are discussed. In focus are the questions: What can be stated about single detected viral and bacterial respiratory agents, what in comparison with each other, and what about their interplay? Special attention was turned to a comparison of the three most dominant viral pathogens Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, and Human Bocavirus. Results of our study confirm and supplement many statements in current literature. However, also new theses can be established. Our findings substantiate that the relatively recent detected Human Bocavirus can be considered a pathogenic agent. Human Bocavirus frequently comes along with bacterial co-infections and even more often with viral co-infections. Analyses of courses of Human Bocavirus infections give reason to the thesis that preceding respiratory viral or bacterial infections may path the way for Humane Bocavirus.

Verzeichnisse

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt auf Deutsch	I
Abstract in English	I
Verzeichnisse	II
Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	IV
Einleitung	1
Methoden.....	6
Ergebnisse	8
Patientencharakteristika.....	8
Saisonale Schwankungen	9
Saisonale Schwankungen in 2008 bis 2013 bei Patienten von 0 bis 18 Jahren	9
Saisonale Schwankungen in 2011 bis 2013 bei Patienten von 3 Monaten bis 4 Jahren	10
Einflüsse von Geschlecht und Alter	11
Patienten nach Geschlecht.....	11
Patienten nach Altersklassen	12
Stationäre Aufenthaltsdauern nach Geschlecht	13
Mehrfache stationäre Aufnahmen nach Geschlecht	13
Leukozyten	14
Leukozyten nach Erregertypen	14
Leukozyten nach Geschlecht und Alter	14
Transkutane Sauerstoffsättigung.....	15
Virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Infektionen	16
Virale Infektionen und Koinfektionen	16
BD Directigen™ EZ RSV.....	16
Mit Multiplex-PCR nachgewiesene virale Infektionen und viral-virale Koinfektionen	17
Dauer der stationären Aufenthalte bei viralen Erkrankungen.....	19
Bakterielle Infektionen und Koinfektionen	20
Viral-bakterielle Mischinfektionen.....	23
Die häufigsten viralen Erreger (RSV, RhV, HBoV)	25
Respiratory Syncytial Virus (RSV)	25
Rhinoviren (RhV)	28
Humanes Bocavirus (HBoV).....	29
Aufenthaltsdauern für RSV-, RhV- und HBoV-Infektionen im Vergleich.....	32
Viren mit geringeren Fallzahlen (AdV, Flu, PIV, CoV, MPV, HPeV, EV)	33
Die häufigsten bakteriellen Erreger (<i>Staphylokokkus</i> , <i>Streptokokkus</i> , <i>Haemophilus</i>)	34
<i>Staphylokokkus</i>	35
<i>Streptokokkus</i>	36
<i>Haemophilus</i>	37
Bakterien mit geringeren Fallzahlen (<i>Moraxella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Chryseobacterium</i> , <i>Mykoplasma</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Chlamydia</i>)	39

Diskussion	41
Diskussion der Methoden	41
Erhobene Daten	41
Vergleiche mit Daten aus der Literatur	42
Immunoassay mit BD Directigen™ EZ RSV	42
Virennachweise mit Multiplex-PCR	43
Bakteriennachweise	43
Fallzahlen und statistische Auswertungen	44
Diskussion der Ergebnisse	44
Saisonale Schwankungen	44
Einflüsse von Geschlecht und Alter	45
Leukozyten	46
Transkutane Sauerstoffsättigung	47
Virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Infektionen	48
Virale Infektionen und Koinfektionen	48
Dauer der stationären Aufenthalte bei viralen Erkrankungen	49
Bakterielle Infektionen und Koinfektionen	49
Viral-bakterielle Mischinfektionen	50
Die häufigsten viralen Erreger (RSV, RhV, HBoV)	51
Respiratory Syncytial Virus (RSV)	51
Rhinoviren (RhV)	55
Humanes Bocavirus (HBoV)	56
RSV-, RhV- und HBoV-Infektionen im Vergleich	60
Viren mit geringeren Fallzahlen (AdV, Flu PIV, CoV, MPV, HPeV, EV)	60
Die häufigsten bakteriellen Erreger (<i>Staphylokokkus</i> , <i>Streptokokkus</i> , <i>Haemophilus</i>)	62
<i>Staphylokokkus</i> , insbesondere <i>S. aureus</i>	62
<i>Streptokokkus</i> , insbesondere <i>S. pneumoniae</i>	63
<i>Haemophilus</i> , insbesondere <i>H. influenzae</i> und <i>H. parainfluenzae</i>	64
Bakterien mit geringeren Fallzahlen (<i>Moraxella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Chryseobacterium</i> , <i>Mykoplasma</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Chlamydia</i>)	65
Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse	66
Literaturverzeichnis	69
Anhang	79

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: ARI, Saisonale Schwankungen 2008 bis 2013 bei Patienten von 0 bis 18 Jahren.....	9
Abb. 2: ARI, Saisonale Schwankungen 2011/12 bei Patienten von 3 Monaten bis 4 Jahren.....	10
Abb. 3: ARI, Saisonale Schwankungen 2012/13 bei Patienten von 3 Monaten bis 4 Jahren.....	11
Abb. 4: Vergleich Lebendgeborene versus ARI-Patienten nach Geschlecht.....	12
Abb. 5: Geschlecht und Alter der ARI-Patienten	12
Abb. 6: Ein- und Mehrfachaufenthalte nach Geschlecht und Saison.....	13
Abb. 7: Leukozytenzahlen nach Erregertypen.....	14
Abb. 8: Transkutane O ₂ -Sättigung bei nicht viralen und viralen Erregern	16
Abb. 9: Verteilung von viralen, bakteriellen und gemischt viral-bakteriellen Infektionen.....	16
Abb. 10: Verteilung von RSV, RhV, HBoV Einfach- und Doppelinfektionen	18
Abb. 11: Virale Erregerspektren sortiert nach Monaten.....	19
Abb. 12: Behandlungsdauern bei Patienten mit und ohne Virennachweis	19
Abb. 13: Bakterielle Erreger nach Gattungen.....	22
Abb. 14: Bakterielle Koinfektionen nach Gattungen.....	23
Abb. 15: Bakteriell-virale Mischinfektionen bei den häufigsten Bakterien	24
Abb. 16: RSV versus andere virale Erreger, Vergleich stationäre Behandlungsdauern	25
Abb. 17: RSV mit viralen Koinfektionen, Behandlungsdauern	26
Abb. 18: RSV als virale Einfachinfektion mit bakteriellen Koinfektionen, Behandlungsdauern	27
Abb. 19: RSV mit viralen u. bakteriellen Koinfektionen, Behandlungsdauern.....	28
Abb. 20: RhV mit viralen Koinfektionen, Behandlungsdauern.....	28
Abb. 21: RhV mit viralen u. bakteriellen Koinfektionen, Behandlungsdauern	29
Abb. 22: HBoV mit viralen Koinfektionen, Behandlungsdauern	30
Abb. 23: HBoV mit viralen und bakteriellen Koinfektionen, Anzahl der Fälle.....	30
Abb. 24: HBoV mit viralen und bakteriellen Koinfektionen, Behandlungsdauern.....	31
Abb. 25: Aufenthaltsdauern für Untergruppen von RSV-, RhV- und HBoV-Infizierten.....	33
Abb. 26: <i>S. aureus</i> , virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Koinfektionen	35
Abb. 27: <i>S. pneumoniae</i> , virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Koinfektionen	36
Abb. 28: <i>H. influenzae</i> , virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Koinfektionen.....	37
Abb. 29: <i>H. parainfluenzae</i> , virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Koinfektionen	38
Abb. 30: <i>M. catarrhalis</i> , gemischt viral-bakterielle Koinfektionen	39
Abb. 31: Viral-bakterielle Koinfektionen	79
Abb. 32: Bakteriell-bakterielle Koinfektionen	80

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Charakteristika der Studienteilnehmer	8
Tab. 2: Vergleich Leukozytenzahl nach Geschlecht und Alter.....	15
Tab. 3: Vergleich BD Directigen TM EZ RSV (Schnelltest) versus Multiplex-PCR	17
Tab. 4: Virennachweis mit Multiplex-PCR	17
Tab. 5: Virustypen, beobachtete Anzahlen	17
Tab. 6: Virale Einfach- u. viral-virale Mehrfachinfektionen.....	18
Tab. 7: Bakteriennachweise.....	20
Tab. 8: Bakterielle Erreger nach Art, Gattung, Familie und Obergruppe	20
Tab. 9: Viral-bakterielle Koinfektionen.....	24

Einleitung

In einer WHO-Studie wurde für das Jahr 2010 eine systematische Analyse zu globalen und regionalen Belastungen und Inzidenzen von Krankenhausaufnahmen und Todesfällen auf Grund von schweren akuten unteren respiratorischen Infektionen (acute lower respiratory infection, ALRI) bei Kindern jünger als 5 Jahre durchgeführt. Eine Literaturrecherche ergab schätzungsweise 11,9 Millionen ALRI-Episoden. 3,0 Millionen ALRI-Episoden führten zu Krankenhausaufnahmen von Kindern weltweit. Ca. 265.000 Kinder starben im Krankenhaus, wobei 99 % dieser Todesfälle in Entwicklungsländern stattfanden [Nair et al., 2013, S. 1380]. Der Child Mortality Report berichtet, dass im Jahr 2011 weltweit 6,9 Millionen Kinder vor dem 5. Lebensjahr gestorben sind, wobei Haupttodesursache für Kinder unter 5 Jahren Pneumonie mit einem erschreckend hohen Anteil von 18 % ist [Child Mortality Report, 2012]. Obwohl nach wie vor ein erhebliches Ungleichgewicht zwischen Industrie- und Entwicklungsländern festzustellen ist, handelt es sich aber nicht nur um ein Problem von Entwicklungsländern. Eine Auswertung von 27 Studien aus Industrieländern schätzt, dass die Rate an Krankenhausaufnahmen auf Grund von ALRI bei 0 bis 11 Monate alten Kindern bei ca. 20 Episoden / 1000 Kinder / Jahr liegt. Im Alter von 0 bis 59 Monaten liegt die Rate bei ca. 10 Episoden / 1000 Kinder / Jahr [Nair et al., 2013, S. 1380]. Die WHO hat angesichts dieser Fakten eine Research Needs for the Battle against Respiratory Viruses Initiative (BRaVe) ins Leben gerufen [WHO, BRaVe Initiative, 2012].

Schätzungsweise die Hälfte aller ARI beruhen auf viralen Infektionen [WHO, BRaVe Initiative, 2012]. 1933 wurde Influenza A (FluA) als erster respiratorischer viraler Erreger kulturell nachgewiesen. Bis 1965 wurden dann weitere respiratorische Viren durch Kulturen entdeckt: Echovirus (EV) in 1951, Adenovirus (AdV) in 1953, Respiratory Syncytial Virus (RSV) in 1956, Rhinovirus (RhV) in 1956, Parainfluenzavirus (PIV) in 1956 und Coronavirus (CoV) in 1965. Ab 1990 ist die PCR-Methode entwickelt worden, was zu einer Welle von neu entdeckten Viren führte: Influenza A H5N1 (FluA(H5N1)) in 1997, Metapneumovirus (MPV) in 2001, Coronavirus (CoV) samt seiner Subtypen SARS, NL63, HKU1 (CoV-SARS, CoV-NL63, CoV-HKU1) in 2003 bis 2005, Humanes Bocavirus (HBoV) in 2005, Rhinovirus Gruppen C und D (RhV-C, RhV-D) in 2007 bis 2009, Influenza A H1N1 (FluA(H1N1)) in 2009 [Jartti et al., 2012, S. 271] und erst vor kurzem Coronavirus Subtyp MERS (CoV-MERS) in 2012 [Zaki et al., 2013, S. 1814; WHO-MERS-CoV, 2013; RKI-Situationseinschätzung zu MERS-CoV, 2013]. Der letztgenannte Erreger findet sogar Eingang in die aktuelle Tagespresse, wo angesichts der gerade begon-

nen Hadsch-Wallfahrt von rd. 2 Mio. Muslimen ins saudi-arabische Mekka bei zwar noch geringen, aber seit April 2013 ansteigenden Infektionszahlen wegen der extremen Todesrate von rd. der Hälfte der Infizierten über Präventionsmaßnahmen berichtet wird [Cui, 2013].

Dass rd. die Hälfte der ARI-Fälle auf virale Infektionen zurückgeführt werden können, unterstreicht die Bedeutung respiratorischer Viren bei diesem Krankheitsgeschehen, besagt aber auch, dass bakterielle Infektionen gleichermaßen von Bedeutung für ARI sind und keinesfalls vernachlässigt werden dürfen. Hinsichtlich viral-bakterieller Mischinfektionen ist zudem anzumerken, dass schon bei der verheerenden Influenza-Pandemie von 1918 die meisten Todesfälle auf sekundäre bakterielle Pneumonien zurückgeführt werden konnten [Morens et al., 2008]. Dennoch sind Studien rar, die virale und bakterielle sowie viral-bakterielle Mischinfektionen behandeln [Honkinen et. al., 2011, p. 300].

Nach wie vor ist es schwierig festzustellen, ob ein vorgefundenes Pathogen auch der Auslöser für die akute Erkrankung ist. Dies gilt insbesondere, wenn Koinfektionen vorliegen [Jartti et al., 2012, S. 275].

Die hier vorgelegte epidemiologische Kohorten Studie beruht hauptsächlich auf Daten von Kindern im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren, die auf Grund von ARI stationär im Universitätsklinikum für Kinder und Jugendmedizin, Homburg/Saar in den Jahren 2011 bis 2013 aufgenommen worden sind. Anamnese, Diagnose und Verlauf der Behandlungen wurden erfasst, respiratorische Abstriche lieferten Aufschluss über die involvierten Viren und Bakterien.

Wichtigste Ziele unserer Kohorten-Studie sind:

1. Bestimmung der Häufigkeiten für respiratorische virale und bakterielle Erreger
2. Erkundung saisonaler Aspekte
3. Untersuchung der pathogenen Rolle der am häufigsten auftretenden Erreger
4. Ermittlung von Koinfektionsmustern und deren Rolle für klinische Verläufe
5. Vergleiche hinsichtlich Geschlecht, Alter, stationärer Aufenthaltsdauer und klinischer Parameter

Ein besonderer Schwerpunkt wurde auf eine vergleichende Betrachtung der am häufigsten vorgefundenen Viren RSV, RhV und HBoV gelegt.

RSV ist die häufigste Ursache für ARI bei Kindern in den ersten 2 Lebensjahren, bis dahin sind fast alle Kinder durchseucht [Gortner et al., 2012, S. 591]. RSV wurde erstmals 1956 bei Schimpansen entdeckt [Morris et al., 1956, Abstrakt] und dann 1957 bei Kindern mit ARI

gefunden [Chanock et al.; 1957, S. 282]. Das RNA Virus RSV gehört zusammen mit PIV und MPV in die Familie der Paramyxoviridae, zusammen mit MPV in die Subfamilie der Pneumovirinae und wird zur Gattung Pneumovirus gerechnet [Gortner et al., 2012, S. 591; Hof, Dörries, 2009, S. 223]. RSV hat eine doppelschichtige Lipidhülle, in die verschiedene Glykoproteine eingelagert sind. Die Antigenstruktur des G-Proteins gibt zur Einteilung in Subtypen A und B Anlass. Für die Fusion ist das Fusionsprotein (F-Protein) verantwortlich [RKI-RSV, 2011]. Der Name des Virus beruht auf seiner durch das F-Protein vermittelten Eigenschaft in der Zellkultur durch Zell zu Zell Fusion vielkernige Riesenzellen zu bilden [Hof, Dörries, 2009, S. 229]. Das F-Protein ist das Ziel des passiven Impfstoffes Palivizumab, einem humanisierten Antikörper, der an das F-Protein von RSV bindet [Abbott Fachinformation Synagis, 2011, S. 2]. RSV hat ein helikales Nukleokapsid mit einem nicht segmentierten Negativ-Strang-RNA-Genom [Kayser et al., 2010, S. 517]. RSV ist weltweit verbreitet. Schon 1986 war bekannt, dass jährlich rd. 100.000 Kinder in den USA wegen RSV stationärer Behandlung bedürfen [Glezen et al., 1986, Abstract]. Die WHO geht von einer globalen Krankheitsbelastung von rd. 64 Millionen Fällen mit 160.000 Todesfällen pro Jahr aus. RSV ist der häufigste Grund für Hospitalisierungen von Kindern in Industrieländern [WHO-ARI, 2009, S. 1, 2]. Nach aktuellen Schätzungen ist weltweit eine Inzidenz von 5,6 schweren Fällen pro 1.000 Kinder im ersten Lebensjahr gegeben. In Deutschland benötigen etwa 1 % bis 2 % aller RSV-infizierten Kinder eine stationäre Aufnahme [Simon et al., 2008, S. 242]. Einziges Erregerreservoir von RSV ist der Mensch. Die Übertragung findet durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion statt [Gortner et al., 2012, S. 591]. Die Kontagiösität beginnt einen Tag nach Ansteckung und vor Einsetzen der Symptome. Kontagiösität ist in der Regel für 3 bis 8 Tage gegeben, wobei Frühgeborene, Neugeborene und Immunsupprimierte den Erreger auch bis zu mehrere Monate lang ausscheiden können [Gortner et al., 2012, S. 591; RKI-RSV, 2011, S. 3]. Asymptomatische Jugendliche und Erwachsene, selbst mit Palivizumab geimpfte Risikopatienten können als Überträger fungieren [RKI-RSV, 2011, S. 3]. Als Inkubationszeiten werden 3 bis 6 Tage [Gortner et al., 2012, S. 591], auch 2 bis 8 Tage, im Durchschnitt etwa 5 Tage [RKI-RSV, 2011, S. 3] angegeben. Die Replikation findet in den zilienträgenden Atemwegsepithelien statt. Es kommt zu einer reversiblen Schädigung der Atemwege mit Nekrosebildung und entzündlichen Exsudaten. Der anfallende Zelldetritus sowie die einwandernden Abwehrzellen und der Mukus verlegen die Bronchien, so dass es teilweise zu unbelüfteten und teilweise zu kompensatorisch überbelüfteten Lungenarealen kommt. Nach ca. 4 bis 8 Wochen ist das Atem-

wegsepithel wieder regeneriert [RKI-RSV, 2011, S. 1]. RSV ist ein wichtiger nosokomialer Keim. Eine Studie für die Jahre 1988 bis 1999 stationär aufgenommener Kinder in der Universitätskinderklinik Freiburg ergab einen nosokomialen Anteil an RSV-Erkrankten von 38 %, wobei die Rate 1988 mit 54 % bis 1997 auf 26 % abgefallen war [Berner et al., 2001, S. 543]. Eine Studie basierend auf der DMS RSV Ped Datenbank für die Jahre 1999 bis 2005 mit 14 teilnehmenden Kinderkliniken ergab einen Anteil von 6 % an nosokomialen RSV-Infektionen [Simon et al., 2008, S. 244]. Nosokomiale Infektionen betreffen vor allem Frühgeborene, Säuglinge und Kleinkinder. Es gibt keinen vollständigen Nestschutz, aber zumindest in den ersten 4 bis 6 Wochen schützen diaplazentar übertragene Antikörper. Dies trifft für Frühgeborene auf Grund der geringeren Menge von übertragenen Antikörpern nicht zu und macht sie umso anfälliger. Bei Kindern sind Jungen ungefähr doppelt so häufig betroffen wie Mädchen. Bei Erwachsenen konnte bislang kein Geschlechter spezifischer Unterschied festgestellt werden. Der Krankheitsverlauf reicht von praktisch asymptomatisch bis zu letal verlaufenden Infektionen mit Beatmungspflicht, wobei Primärinfektionen fast immer symptomatisch verlaufen [RKI-RSV, 2011, S. 2, 3]. Bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen sind Apnoen, im ersten Lebensjahr Bronchiolitiden und bei älteren Kindern obstruktive Bronchitiden charakteristische Krankheitsbilder [Gortner et al., 2012, S. 591]. Akute Otitis media ist eine häufige Komplikation. Reinfektionen treten sehr häufig und in jeder Altersklasse auf, verlaufen aber milder. An Langzeitkomplikationen können wiederkehrende Obstruktionen und anhaltende Hyperreagibilität des Bronchialsystems auftreten [RKI-RSV, 2011, S. 4]. Die Therapie erfolgt symptomatisch. Monitorüberwachung, insbesondere bei Frühgeborenen, ist auf Grund der Apnoe Gefahr wichtig [RKI-RSV, 2011, S. 5]. Einen umfassenden aktuellen Überblick über den letzten Erkenntnisstand bei RSV mit 497 Literaturnachweisen gibt Borchers [Borchers et al., 2013].

RhV ist weltweit die Hauptursache für gewöhnlichen Schnupfen und der meistverbreitete und häufigste Krankheitserreger des Menschen [Mackay, 2008]. Akute respiratorische Infektionen werden meist durch RhV mit etwa 40 % aller Fälle verursacht [Herold, 2012, S. 851]. RhV wurde wie RSV schon im Jahre 1956 entdeckt [Price, 1956]. RhV gehört zur Familie der Picornaviridae, die sowohl die Gattung Enterovirus als auch die Gattung Rhinovirus umfasst [Gortner et al., 2012, S. 571 u. 572]. Zur Gattung der Rhinoviren gehört nur die Art Rhinovirus, die allerdings mehr als 110 Serotypen vorweisen kann [Hof, Dörries, 2009, S. 188]. Bei RhV handelt es sich um nicht-umhüllte, positive, einzelsträngige RNA Viren [Renwick et al.,

2007, S. 1754]. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfchen- bzw. Schmierinfektion. Im Frühjahr und Spätsommer sind oft Häufigkeitsgipfel von Infektionen festzustellen. RhV hat eine zytolytische Wirkung auf die Epithelzellen des Nasen-Rachenraums, die ca. 48 Std. nach Eintritt der Erreger manifest wird. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 1 bis 4 Tage. Die Symptome äußern sich zunächst in Form einer wässrigen Rhinitis, die sich im weiteren Verlauf zu einer schleimig-eitrigen Rhinitis entwickelt. Bakterielle Superinfektionen kommen sehr häufig vor. Auf Grund der über 110 Serotypen kann sich eine Immunität immer nur sehr kurzzeitig und serotypenspezifisch ausbilden. Man rechnet mit ca. 2 bis 5 Infektionen pro Individuum und Jahr bei Erwachsenen [Hof, Dörries, 2009, S. 194]. Bei Kleinkindern können 6 bis 8 Infektionen pro Jahr auftreten [Muntau, 2009, S. 306]. Verbesserungen in der molekularen Diagnostik enthüllten, dass RhV nicht nur die Ursache für relativ harmlose respiratorische Erkrankungen wie banaler Schupfen ist; vielmehr ist RhV auch für schwere chronische Atemwegserkrankungen, für die Entwicklung von Asthma und für schwere Bronchiolitis bei Kindern verantwortlich [Jacobs et. al. 2013, p. 136, 154].

Erst 2005 wurde HBoV Typ 1 in Rachenabstrichen von Kindern mit Symptomen einer akuten respiratorischen Infektion entdeckt [Allander et al., 2005, S. 12893]. Die Typen 2, 3 und 4 wurden in den Jahren 2009 bis 2010 gefunden. HBoV Typ 1 wird hauptsächlich in respiratorischen Proben isoliert, während Typen 2, 3 und 4 vornehmlich aus Stuhlproben gewonnen werden [Jartti et al., 2012, S. 273]. Es handelt sich um kleine, nicht-umhüllte Viren, deren isometrische Nukleokapside ein einzelnes Molekül aus linearer, einzelsträngiger (positiver oder negativer Strang) DNA mit rd. 5.000 Nukleotiden enthalten. HBoV gehört zur Familie der Parvoviridae. HBoV Infektionen betreffen vorwiegend Kinder, die Altersstufe von sechs bis 24 Monaten scheint am stärksten betroffen [Lüsebrink et al., 2009, S. 4 u. 5]. PCR Analysen von Atemwegssekreten von Kindern mit ARI zeigen eine Prävalenz von HBoV zwischen 2 % bis 19 % für Kinder bis 16 Jahre und 2 % bis 8 % für jüngere Kinder bis 4 Jahre [Jartti et al., 2011, Table 1]. HBoV tritt typischerweise als Koinfektion mit anderen respiratorischen Viren auf, wobei Koinfektionen mit RSV überwiegen [do Amaral et al., 2012, S. 5 Table 1]. Zu HBoV, welches erstmals 2005 beschrieben [Allander et al., 2005] wurde, liegen im Gegensatz zu RSV und RhV, welche seit nahezu sechs Jahrzehnten bekannt sind und erforscht werden, noch nicht viele Studien vor. Es ist relativ wenig über die pathogene Rolle von HBoV bekannt [Zhao et al., 2013, S. 1].

Methoden

Für die Studie wurde auf vorhandene Datenbestände am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendmedizin Homburg/Saar für die Jahre 2008 bis 2013 zurückgegriffen. Diese Daten für Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren sind zur Erfüllung von Meldepflichten in anonymisierter Form erhoben worden und enthalten keine patientenbezogenen Daten. Es handelt sich dabei um insgesamt 876 Patienten.

Für die beiden Infektionssaisons 2011/12 und 2012/13 wurden bei hospitalisierten ARI-Patienten im Alter von 3 bis 48 Monaten gezielt virologische und bakterielle Untersuchungen durchgeführt und aus den Krankenakten detailliertes Datenmaterial erhoben. Alle Kinder mit ARI, ungeachtet in welcher Manifestation (grippaler Infekt, Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie, Bronchopneumonie) wurden einbezogen, wenn das Einverständnis der Erziehungsberechtigten zur anonymisierten Verwendung der Daten für Zwecke der Studie erlangt werden konnte. Die Vorgehensweise wurde durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes mit Schreiben 128/11 vom 17. August 2011 gebilligt. Insgesamt konnten auswertbare Daten für 120 Patienten in einer Excel-Datenbank (Excel 2010) gesammelt werden.

Zur Identifizierung von viralen und bakteriellen Erregern wurden Rachenabstriche verwendet. Die Rachenabstriche wurden durch den jeweils Diensthabenden abgenommen und im Institut für Virologie sowie im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene ausgewertet.

Virale Erreger wurden mittels Multiplex-PCR identifiziert. Proben von 750 µl Rachenabstrich wurden 10 min auf 100 °C erhitzt und dann bei 14000 rpm zentrifugiert. Für die Extraktion wurden 200 µl des Überstands verwendet. Die Isolierung genomischer DNA / RNA erfolgte automatisiert mittels NucliSENS easyMAG (BioMérieux, Nürtingen) entsprechend den Vorgaben des Herstellers mit positiver, negativer und einer zusätzlichen internen Kontrolle. Dieses Verfahren erlaubt es bei jedem Extraktionslauf eine komplette DNA / RNA-Isolierung für die einzelne Probe durchzuführen [DNA / RNA-Extraktion, 2009]. Die Nucleinsäuren wurden mit AgPath-ID™ One-Step RT-PCR (Life Technologies, Darmstadt), FTD® Respiratory pathogens 21 kit (Fast Track, Luxemburg) und Light Cycler 480 (Roche, Basel, Schweiz) amplifiziert. Reaktionsbedingungen: Reverse Transkription bei 50 °C für 15 Min., initiale Denaturierung bei 95 °C für 10 Min., gefolgt von 40 Amplifikationszyklen mit 95 °C für 8 Sek. und 60 °C für 34 Sek. Das Verfahren beinhaltet die Umschreibung von viraler RNA der nachzuweisenden

respiratorischen RNA-Viren in cDNA mittels reverser Transkription. Die anschließende Detektion arbeitet mit spezifischen TaqMan Sonden für jeden nachzuweisenden Erreger in einem Real-time Verfahren [FTD Respiratory pathogens 21, 2012; Arbeitsanweisung Nachweis respiratorischer Viren, 2007]. Mit FTD Respiratory pathogens 21 können die respiratorischen RNA-Viren Influenza A (FluA), Influenza B (FluB), Influenza A (H1N1) (FluA(H1N1)), Parainfluenza 1, 2, 3, und 4 (PIV-1, PIV-2, PIV-3, PIV-4), Rhinoviren (RhV), Coronavirus NL63, 229E, OC43 und HKU1 (CoV-NL63, CoV-E229, CoV-OC43 und CoV-HKU1), Respiratory Syncytial Virus A und B (RSV), Humanes Metapneumovirus A und B (MPV), Enterovirus (EV), Parechovirus (HPEV) sowie die respiratorischen DNA-Viren Adenovirus (AdV und Humanes Bocavirus (HBoV) sowie das Bakterium *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) nachgewiesen werden [FTD Respiratory pathogens 21, 2012, S. 3]. Quantitative Virenlasten wurden nicht erhoben. Eine semiquantitative Auswertung ist durch vorliegende Cycle Threshold Werte (CT) möglich. Die CT-Werte erlauben eine grobe Abschätzung der Virenlasten in den zu amplifizierenden Proben.

In Bezug auf RSV wurde in einigen Fällen unmittelbar bei der Aufnahme ein Immunoassay mit BD Directigen™ EZ RSV gemäß Protokoll des Herstellers durchgeführt. Es handelt sich um ein schnelles Immunoassay, dass schon 15 Minuten nach Durchführung des Tests abgelesen werden kann.

Mit Rachenabstrichen als Ausgangsmaterial erfolgte der Nachweis von Bakterien in fast allen Fällen mittels Bakterienkulturen, wobei die Ergebnisse teilweise noch zusätzlich durch Multiplex-PCR überprüft wurden. Die Bakterienkulturen wurden entsprechend der Vorgaben der Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandards (MiQ) Infektionen des Mundes und der oberen Atemwege [Mauch, MiQ 13a und 13b, 2010] sowie der tiefen Atemwege [Mauch, MiQ 7 und 8, 2010] durchgeführt. Der Nachweis mit aerober Anzucht erfolgte mit Standardkulturverfahren auf folgenden Festmedien: Universalagar Blut, Kochblutagar, MacConkey Agar. Die Multiplex-PCR erfolgte mittels des CAP Bakterien Kit der Autoimmun Diagnostika GmbH [CAP Bakterien Kit]. Mit diesem Kit können folgende Bakterien nachgewiesen werden: *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Haemophilus influenzae* Typ b (*Hib*), *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), *Chlamydophila pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*), *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) und *Bordetella parapertussis* (*B. parapertussis*).

Leukozytenwerte wurden im Zentrallabor – Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes ermittelt.

Werte für die transkutane Sauerstoffsättigung tSO_2 wurden durch Pulsoxymetrie mittels Dinamap DPC 321N-GE bestimmt.

Statistische Auswertungen erfolgten unter Zuhilfenahme statistischer Analysefunktionen von Excel 2010 und R Version 3.0.0 (2013-04-03). Konfidenzintervalle (KI) wurden zum Konfidenzniveau 95 % berechnet. Für statistische Berechnungen und als Testverfahren wurden eingesetzt: Exakter Binomialtest [Clopper, Pearson, 1934], Zweistichproben t-Test unter der Annahme unterschiedlicher Varianzen, ANOVA einfaktorielle Varianzanalyse. Diagramme wurden mit Excel erstellt.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Insgesamt konnten Daten für 120 Patienten im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren gesammelt werden. Infolge mehrfacher Aufnahmen sowie wegen Rückverfolgung von Patienten, die schon vor der Saison 2011/12 wegen ARI zu stationären Behandlungen im Universitätskinderklinikum des Saarlandes aufgenommen worden waren, ergaben sich auswertbare Daten von 155 stationären Krankenhausaufenthalten.

Tab. 1: Charakteristika der Studienteilnehmer

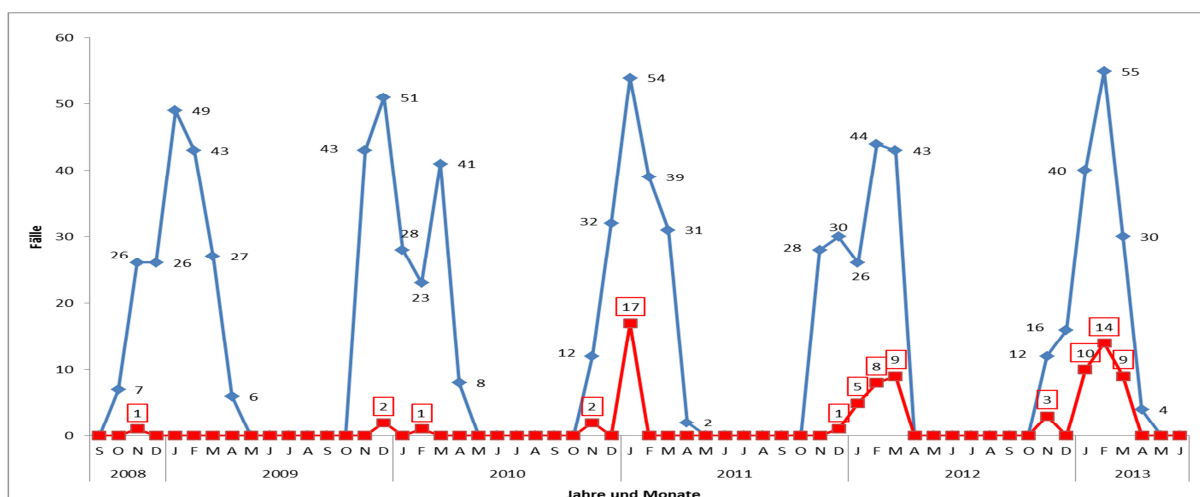
ARI-Patienten der Altersgruppe 3 bis 48 Monate der Universitätskinderklinik des Saarlandes in den Saisons 2011/12 und 2012/13

Anzahl einbezogener Kinder	120
Geschlecht	
Männlich	73 (60,8 %)
Weiblich	47 (39,2 %)
Stationäre Krankenhausaufenthalte	155
Alter (Monate)	
Mindestalter	3
Höchstalter	48
Durchschnittsalter (arithmetischer Mittelwert)	16,9
Medianes Alter	12,7
Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Tage)	
Spanne für alle Fälle	2 bis 41
Mittelwert für alle Fälle	7,5
Spanne für Jungen	2 bis 39
Mittelwert für Jungen	7,4
Spanne für Mädchen	2 bis 41
Mittelwert für Mädchen	7,6

Das Medianalter von 12,7 Monaten für alle Patienten zeigt an, dass Kinder bis zu 1 Jahr nahezu die Hälfte der Studienpopulation gestellt haben. Medianalter für RSV-Patienten von 10,0 Monaten, für RhV-Patienten von 14,2 Monaten und für HBOV-Patienten von 16,6 Monaten zeigen noch deutlicher als die Durchschnittsalter, dass RSV-Patienten tendenziell jünger als RhV-Patienten und diese wiederum tendenziell jünger als HBOV-Patienten sind.

Saisonale Schwankungen in 2008 bis 2013 bei Patienten von 0 bis 18 Jahren

Für die Saisons 2008/09 bis 2012/13 wurde für die Zeiträume von Mitte November bis Anfang April im Universitätskinderklinikum jeweils mittwochs der Bestand an stationären ARI-Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren zwecks Meldung an das Gesundheitsamt des Saarpfalz-Kreises erfasst.



Monatsweise zusammengefasste Anzahlen der jeweils zur Wochenmitte (Mittwoch) in der Universitätskinderklinik des Saarlandes wegen ARI stationär behandelten Kinder und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren. Blaue Linie: Gesamtzahl ARI, rote Linie: davon RSV-Infektionen (für 2008 bis 2010 soweit bekannt, ab 2011 systematisch erfasst).

Es zeigt sich eine starke saisonale Abhängigkeit, wobei die Zeiträume höchster Belastung unterschiedliche Längen aufweisen (2 bis 4 Monate) und zu unterschiedlichen Zeitpunkten beginnen (November, Dezember oder Januar) und enden (Februar oder März). Zudem sind starke Belastungsspitzen zu vermerken, wobei der jeweilige Monat der höchsten Belastung einen prozentualen Anteil an der Gesamtbelastung von 25,7 % in Saison 2011/12 bis 35 % in Saison 2012/13 hat.

Saisonale Schwankungen in 2011 bis 2013 bei Patienten von 3 Monaten bis 4 Jahren

Für ARI-Patienten im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren, die in den Zeiträumen Oktober 2011 bis April 2012 (Saison 2011/12) und Oktober 2012 bis April 2013 (Saison 2012/13) zur stationären Behandlung im Universitätskinderklinikum des Saarlandes aufgenommen worden sind, ergab sich Folgendes:

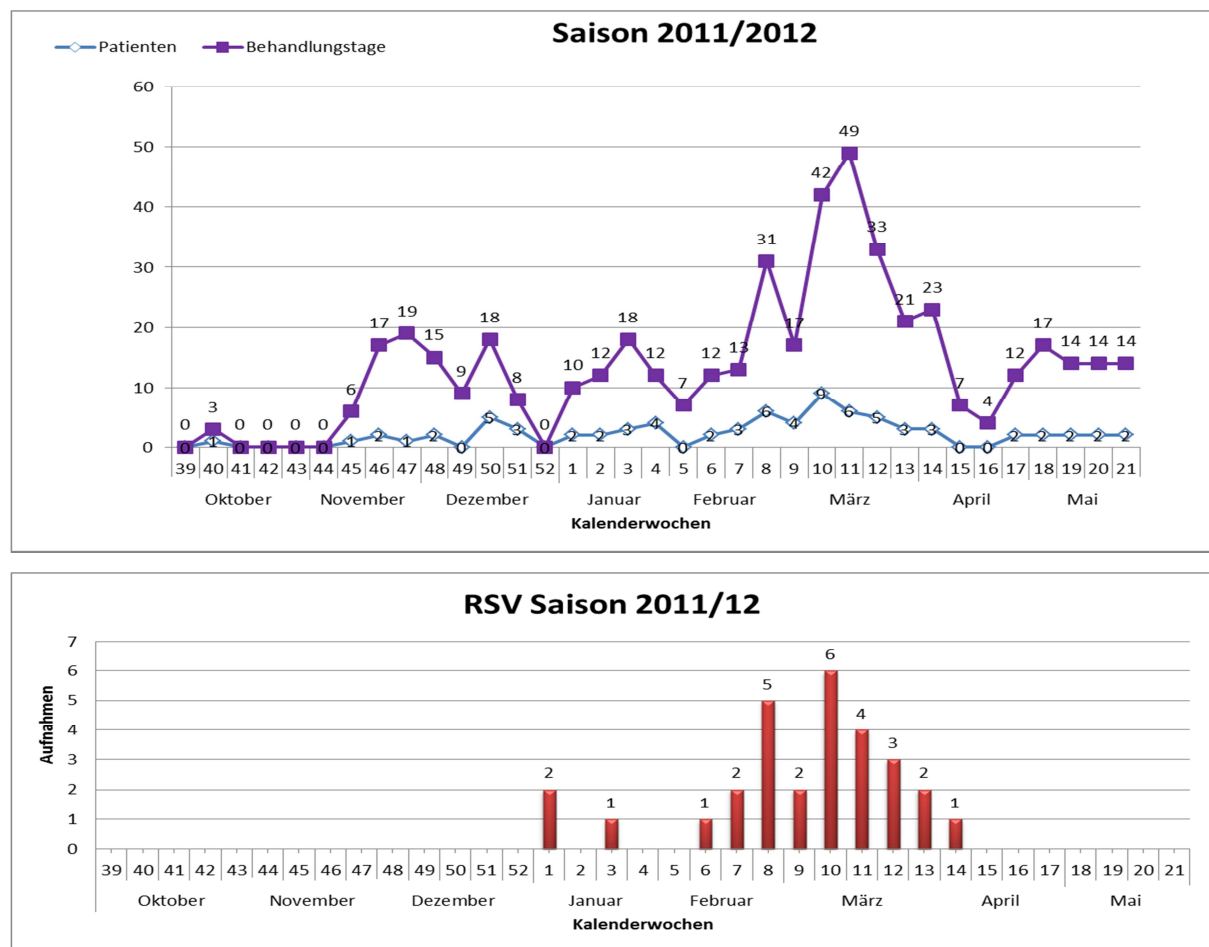


Abb. 2: ARI, Saisonale Schwankungen 2011/12 bei Patienten von 3 Monaten bis 4 Jahren

Anzahl der ARI-Patienten im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren (blaue Linie) und deren Behandlungstage pro Kalenderwoche (lila Linie) (obige Grafik). Anzahl der Aufnahmen wegen RSV pro Kalenderwoche (untere Grafik).

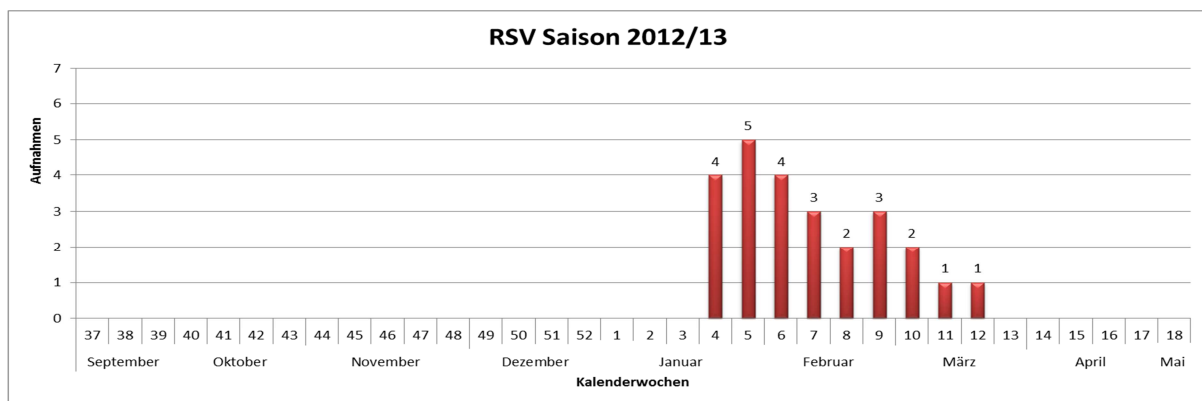
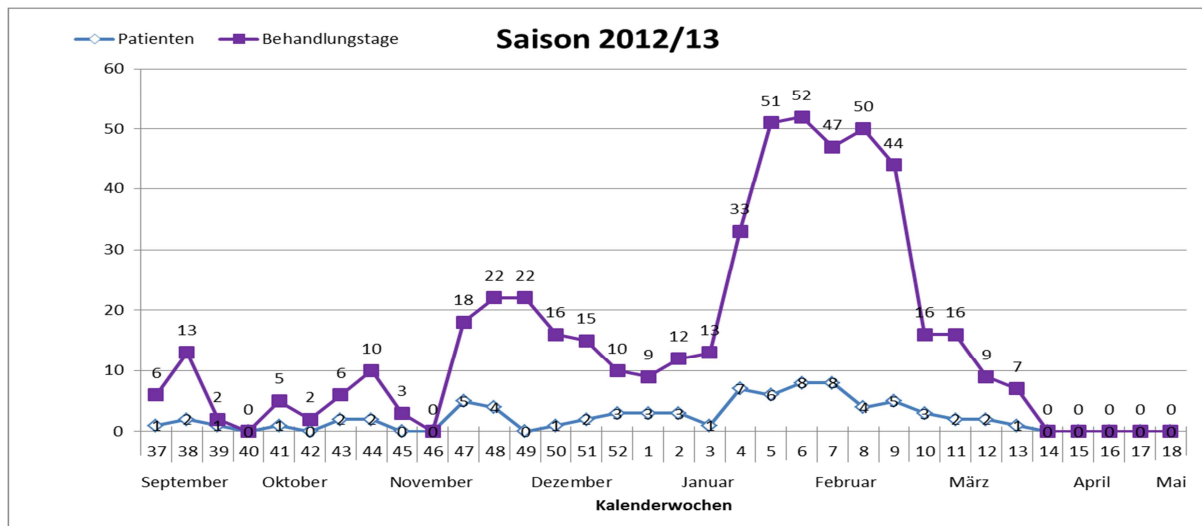


Abb. 3: ARI, Saisonale Schwankungen 2012/13 bei Patienten von 3 Monaten bis 4 Jahren

Anzahl der ARI-Patienten im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren (blaue Linie) und deren Behandlungstage pro Kalenderwoche (lila Linie) (obige Grafik). Anzahl der Aufnahmen wegen RSV pro Kalenderwoche (untere Grafik).

Sowohl bei der Anzahl der stationär aufgenommenen Patienten als auch bei der Anzahl der in Anspruch genommenen stationären Behandlungstage sind sowohl für die Saison 2011/12 als auch für die Saison 2012/13 ausgesprochene Belastungsspitzen festzustellen.

Einflüsse von Geschlecht und Alter

Bei den ARI-Patienten waren geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen sowie altersspezifische Unterschiede zwischen den Altersklassen 3 bis 6 Monate, 6 bis 12 Monate, 12 bis 24 Monate und 24 bis 48 Monate zu vermerken.

Patienten nach Geschlecht

Bei den 120 ARI-Patienten handelte es sich um 73 Jungen (60,83 %) und 47 Mädchen (39,17 %). Der Jungenüberschuss ist statistisch signifikant mit $p = 0,022$. Für die einzelnen Saisons unterschieden sich die prozentualen Anteile von Jungen bzw. Mädchen nur geringfügig. Zum Vergleich: In der Bundesrepublik Deutschland lagen in den Jahren 2008 bis 2009 der

Anteil der lebendgeborenen Jungen bei 51,27 % und der Anteil der lebendgeborenen Mädchen bei 48,73 % (errechnet an Hand von Angaben aus [Statistisches Bundesamt Wiesbaden, Lebendgeborene, 2013]).

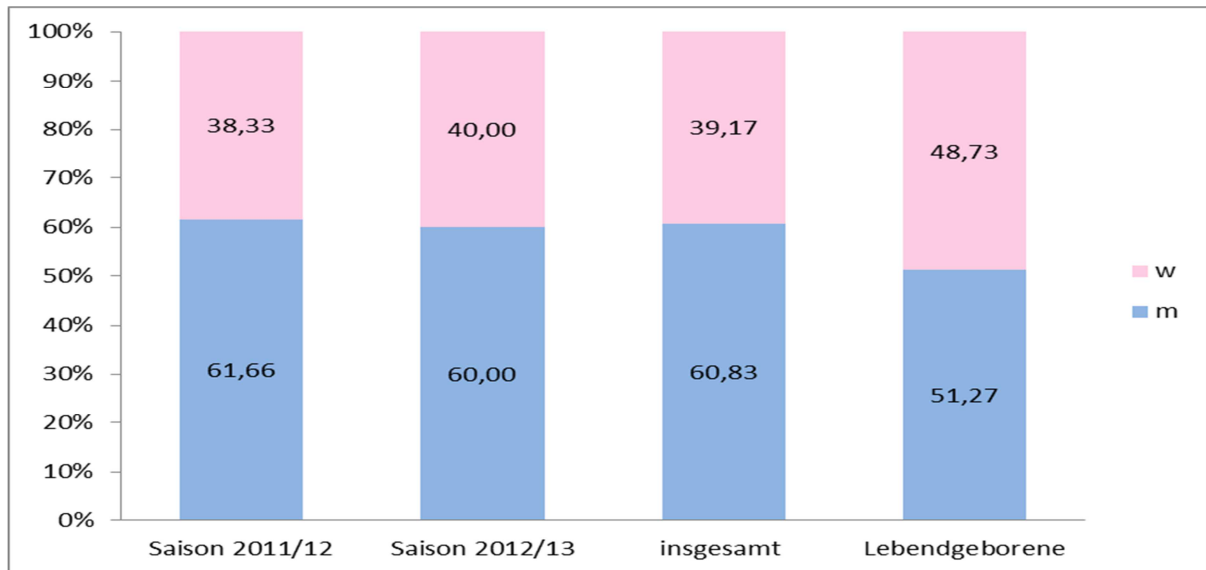


Abb. 4: Vergleich Lebendgeborene versus ARI-Patienten nach Geschlecht

Anteile von Mädchen (rosa) und Jungen (blau) an den ARI-Patienten im Vergleich zur Anzahl der Lebendgeborenen [Statistisches Bundesamt Wiesbaden, Lebendgeborene, 2013].

Patienten nach Altersklassen

Aufgegliedert nach Altersklassen ergab sich Folgendes.

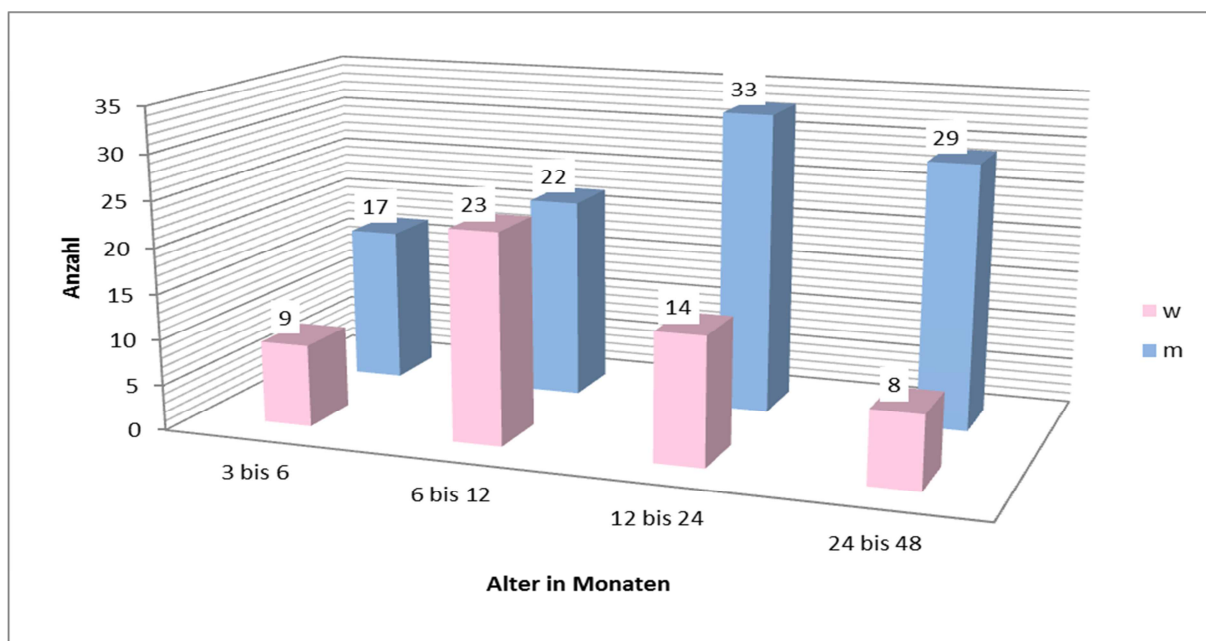


Abb. 5: Geschlecht und Alter der ARI-Patienten

Anzahl der wegen ARI stationär aufgenommen Kinder im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren aufgegliedert nach Altersklassen und Geschlecht. Mädchen (rosa), Jungen (blau).

Lediglich in der Altersklasse von 6 bis 12 Monaten überstiegen – wenn auch ganz knapp - die Aufnahmezahlen für Mädchen (23 Aufnahmen) die von Jungen (22 Aufnahmen). Ansonsten waren die Aufnahmezahlen für Jungen stets höher als für Mädchen.

Stationäre Aufenthaltsdauern nach Geschlecht

Über alle Patienten hinweg betrachtet, gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdauern bei Mädchen und Jungen ($p = 0,207$ für einfaktorielle ANOVA). Auch bei einzelnen viralen Infektionen waren keine Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdauern bei Mädchen und Jungen nachweisbar, z. B. $p = 0,190$ für einfaktorielle ANOVA bei RSV-Infektionen.

Mehrfache stationäre Aufnahmen nach Geschlecht

Unter den 120 in die Studie aufgenommenen ARI-Patienten befanden sich etliche, die nicht nur einmal, sondern mehrfach wegen Atemwegsinfektionen stationär aufgenommen worden waren. In der Saison 2011/12 waren rd. 20 % der Patienten mehrfach in stationärer Behandlung. In der Saison 2012/13 waren es rd. 12 %.

Der Anteil der Jungen an den 155 stationären Aufnahmen betrug 65,2 % (101/155), der Anteil der Mädchen 34,8 % (54/155). Die Jungen stellten also nicht nur einen überproportional hohen Anteil bei der Anzahl der behandelten Kinder, sondern erst recht einen überproportionalen Anteil bei der Anzahl der stationären Aufnahmen. Der Jungenüberschuss bei den stationären Aufnahmen ist statistisch hochsignifikant mit $p = 0,00033$.

Der höhere Anteil an Jungen bei den stationären Aufnahmen ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass Jungen wesentlich häufiger als Mädchen mehrfach aufgenommen wurden.

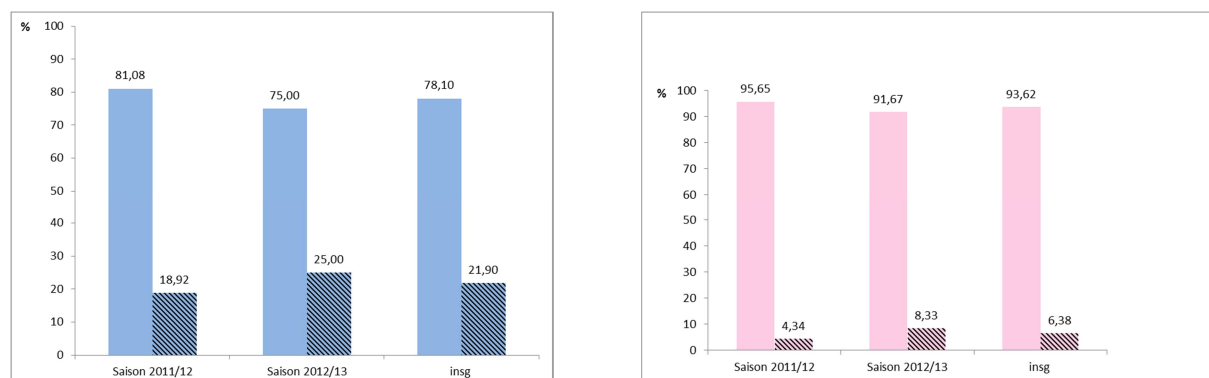


Abb. 6: Ein- und Mehrfachaufenthalte nach Geschlecht und Saison

Einmalige stationäre Aufenthalte Mädchen (rosa); Jungen (blau). Mehrfache stationäre Aufnahmen jeweils schwarz gestreift.

Leukozyten

Bei fast allen ARI-Patienten wurde die Leukozytenzahl bei stationärer Aufnahme bestimmt. Die bei Aufnahme der ARI-Patienten ermittelten Leukozytenzahlen zeigten eine starke Abhängigkeit von den Erregern. Bei viralen Erkrankungen waren die Leukozytenzahlen hochsignifikant niedriger als bei bakteriellen Erkrankungen.

Leukozyten nach Erregertypen

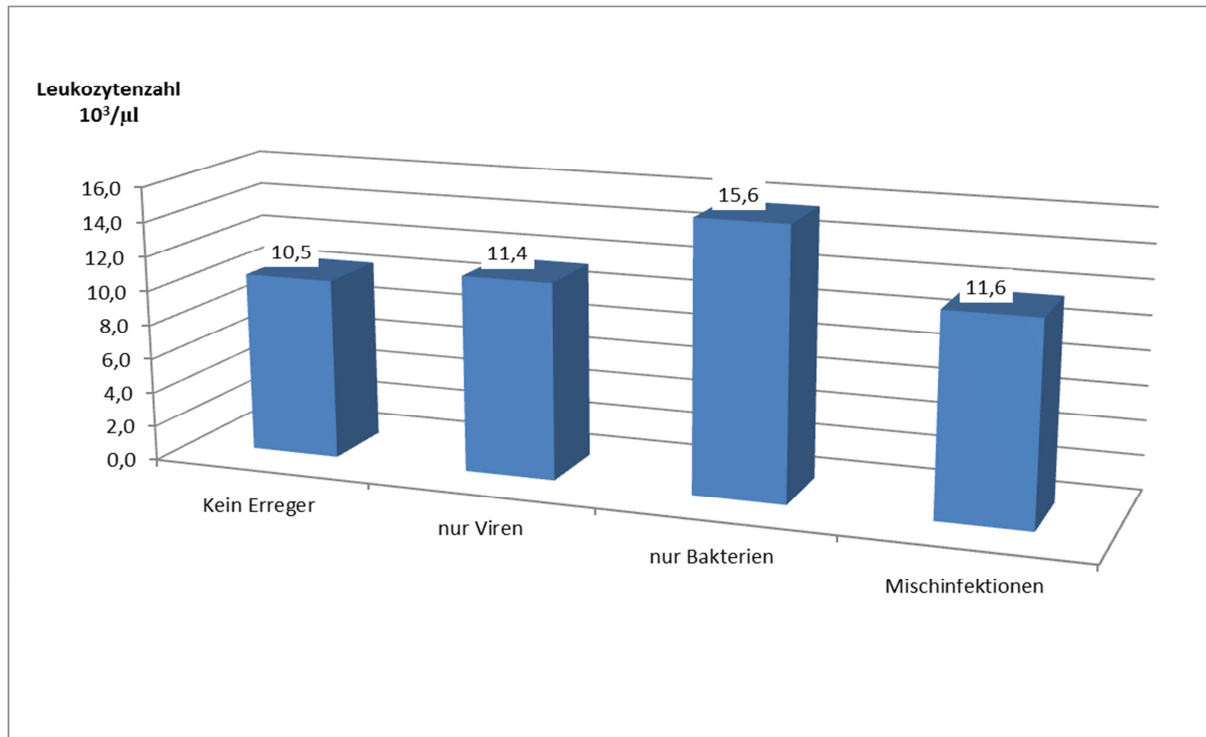


Abb. 7: Leukozytenzahlen nach Erregertypen

Leukozytenzahl aufgeschlüsselt nach: kein Erreger feststellbar (19 Patienten), nur Viren (37 Patienten), nur Bakterien (23 Patienten) und bakteriell-virale Mischinfektionen (72 Patienten).

Rein bakterielle Infektionen zeigen die höchsten Leukozytenwerte. Der Unterschied der Leukozytenzahl zwischen der Gruppe mit viralen Infektionen ohne bakterielle Infektionen „nur Viren“ und der Gruppe mit bakteriellen Infektionen ohne virale Infektionen „nur Bakterien“ ist hochsignifikant ($p = 0,0017$ für einfaktorielle ANOVA).

Leukozyten nach Geschlecht und Alter

Für Vergleichszwecke wurden durch lineare Interpolation aus Literaturwerten altersabhängige Referenzwerte errechnet. Ein Vergleich dieser Referenzwerte mit den beobachteten Daten aufgeschlüsselt nach Altersgruppen ergibt Folgendes.

Tab. 2: Vergleich Leukozytenzahl nach Geschlecht und Alter

Referenzwerte durch lineare Interpolation nach [Muntau, 2009, S. 220; Emminger, 2011, S. 1687]

Leukozyten $10^3/\mu\text{l}$	3–6 Monate	6–12 Monate	12–24 Monate	24–48 Monate
Referenzwerte	10,50	9,50	8,75	8,25
Jungen	9,12	10,44	11,78	12,83
Mädchen	13,51	15,24	13,18	8,71

Die durchschnittlichen Leukozytenzahlen bei Aufnahme zeigen erhebliche Unterschiede abhängig von Alter und Geschlecht. In der Altersklasse 3 bis 6 Monate ist der Unterschied zwischen Mädchen und Jungen statistisch signifikant ($p = 0,043$ bei einseitigem t-Test), in der Altersklasse 6 bis 12 Monate statistisch hochsignifikant ($p = 0,00027$ bei einseitigem t-Test). In der Altersklasse 12 bis 24 Monate ist der Unterschied zwischen Mädchen und Jungen statistisch nicht signifikant ($p = 0,232$ bei einseitigem t-Test). In der Altersklasse 24 bis 48 Monate ist der Unterschied zwischen Mädchen und Jungen wieder statistisch signifikant ($p = 0,024$ bei einseitigem t-Test).

Transkutane Sauerstoffsättigung

Die transkutane Sauerstoffsättigung ($t\text{SO}_2$) wurde durch Pulsoxymetrie ermittelt. Ausgewertet wurde der jeweils schlechteste Wert innerhalb von 24 Stunden nach der stationären Aufnahme. Einbezogen wurden alle Patienten, bei denen eine Multiplex-PCR durchgeführt worden war und den Krankenakten ein $t\text{SO}_2$ Wert entnommen werden konnte (127 Patienten). Der durchschnittliche Messwert für $t\text{SO}_2$ betrug 90,0 %, wobei für 67,0 % (85/127) der Patienten Einzelwerte für $t\text{SO}_2$ kleiner-gleich 94 % festgestellt wurden (Hypoxämie). Der Unterschied bei $t\text{SO}_2$ zwischen ARI-Patienten mit Virennachweis ($t\text{SO}_2 = 89,0$ %, 91 Patienten) und solchen ohne Virennachweis ($t\text{SO}_2 = 93,4$ %, 28 Patienten) ist hochsignifikant ($p = 0,0037$ für einfaktorielle ANOVA). Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen mit verschiedenen viralen Infektionen konnten nicht nachgewiesen werden. Ebenfalls konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mädchen mit Virennachweis (35 Mädchen) und Jungen mit Virennachweis (56 Jungen) festgestellt werden ($p = 0,997$). Die folgende Grafik gibt einen Überblick über durchschnittliche Werte bei verschiedenen Fallgruppen.

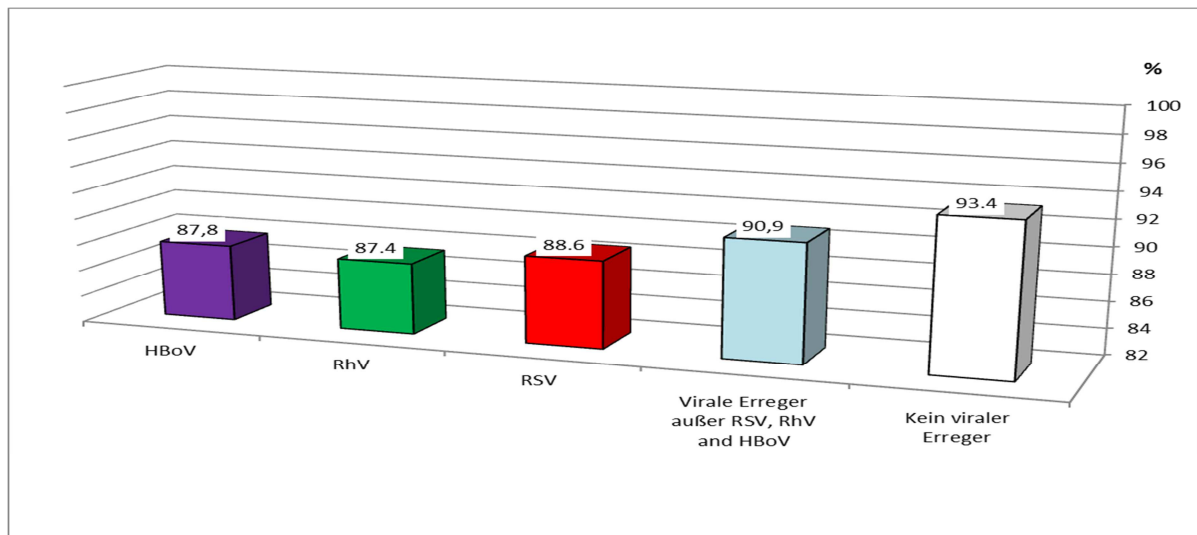


Abb. 8: Transkutane O₂-Sättigung bei nicht viralen und viralen Erregern

Schlechtester tSO₂-Wert innerhalb von 24 Std. nach stationärer Aufnahme aufgeschlüsselt nach: kein viraler Erreger feststellbar (28 Patienten), alle Viren außer RSV, RhV und HBoV (33 Patienten), nur RSV (44 Patienten), nur RhV (16 Patienten), nur HBoV (10 Patienten).

Virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Infektionen

Die folgende Abbildung gibt einen ersten Überblick über die vorliegenden Infektionen.

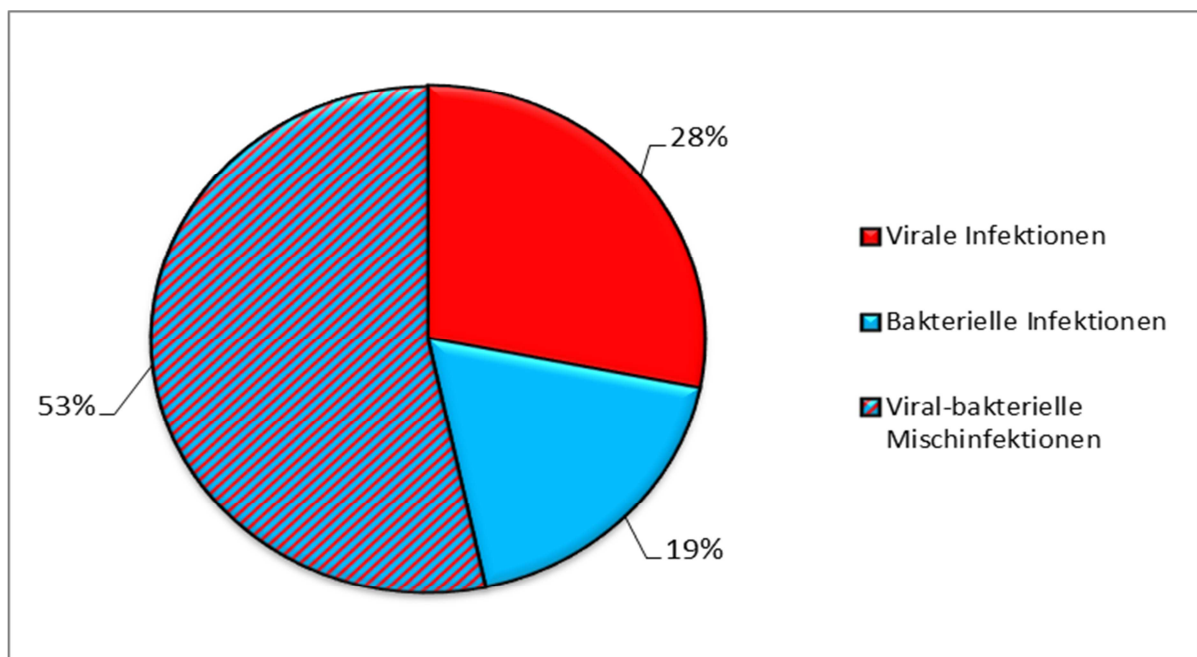


Abb. 9: Verteilung von viralen, bakteriellen und gemischt viral-bakteriellen Infektionen.

Virale (38 Patienten), bakterielle (25 Patienten) und viral-bakterielle Infektionen (72 Patienten).

Virale Infektionen und Koinfektionen

BD Directigen™ EZ RSV

Aus den Krankenakten waren die Ergebnisse von insgesamt 18 BD Directigen™ EZ RSV Schnelltests ersichtlich. Nur ein positiv ausgefallener Test war nicht durch eine PCR überprüft worden.

Tab. 3: Vergleich BD Directigen™ EZ RSV (Schnelltest) versus Multiplex-PCR

In 52,9 % (9/17) der Fälle stimmen die Ergebnisse überein (grüne Felder), in 47,0 % (8/17) stimmen die Ergebnisse nicht überein (rote Felder).

Schnelltest PCR	positiv	negativ	insgesamt
positiv	7	2	9
negativ	6	2	8
insgesamt	13	4	17

Die Ergebnisse von BD Directigen™ EZ RSV wurden nicht weiter verwendet (siehe Diskussion der Methoden Abschnitt Immunoassay mit BD Directigen™ EZ RSV).

Mit Multiplex-PCR nachgewiesene virale Infektionen und viral-virale Koinfektionen

Bei 110 positiven PCRs konnten insgesamt 129 virale Erreger bestimmt werden. Es sind 19 viral-virale Doppel-Infektionen aufgetreten, aber keine darüber hinausgehenden Mehrfachinfektionen.

Tab. 4: Virennachweis mit Multiplex-PCR

	Anzahl	%
Multiplex PCR insgesamt	144	100,0
PCR ohne Virennachweis	34	23,6
PCR mit positivem Virennachweis	110	76,4
Davon		
Virale Einfachinfektionen	91	82,7
Viral-virale Doppelinfektionen	19	17,2

RSV Infektionen führen mit weitem Abstand vor anderen Virentypen. Die nächsthäufigsten Virusinfektionen sind RhV und HBoV.

Tab. 5: Virustypen, beobachtete Anzahlen

Anzahl	%	Virustyp
56	43,4	Respiratory Syncytial Virus A / B (RSV)
17	13,2	Rhinovirus (RhV)
14	10,9	Humanes Bocavirus (HBoV)
11	8,5	Adenovirus (AdV)
7	5,4	Influenza A / H1N1 Virus (FluA(H1N1))
7	5,4	Parainfluenzavirus Typ 1-4 (PIV 1-4)
5	3,9	Influenza B Virus (FluB)
4	3,1	Coronavirus-220E, -OC43, -NL63, -HKU1 (CoV-220E, -OC43, -NL63, -HKU1)
3	2,3	Humanes Metapneumovirus A/B (MPV)
3	2,3	Influenza A Virus (FluA)
1	0,8	Parechovirus (HPeV)
1	0,8	Enterovirus (EV)
129	100	Insgesamt

Die folgende Kreuztabelle listet alle festgestellten viral-viralen Koinfektionen auf.

Tab. 6: Virale Einfach- u. viral-virale Mehrfachinfektionen

	RSV	RhV	HBoV	AdV	FluA(H1N1)	PIV	FluB	CoV	MPV	FluA	HPeV	EV
RSV	56											
RhV	1	17										
HBoV	2	1	14									
AdV	3	1		11								
FluA(H1N1)			1		7							
PIV						7						
FluB	2						5					
CoV	1		1					4				
MPV			1	1					3			
FluA	1	1								3		
HPeV								1			1	
EV												1

Nennenswerte Anzahlen an viral-viralen Koinfektionen konnten nur bei RSV, RhV und HBoV festgestellt werden. Die Anteile der beobachteten Koinfektionen bei diesen drei viralen Erregern unterschieden sich erheblich: Nur 17,9 % (10/56, KI [8,9 % - 30,4 %]) der RSV-Infizierten wiesen virale Koinfektionen auf, während bei 29,4 % (5/17, KI [10,3 % - 56,0 %]) der RhV-Infizierten und sogar bei 42,9 % (6/14, KI [17,7 % - 71,1 %]) der HBoV-Infizierten virale Koinfektionen festzustellen waren.

Für die Subgruppe der mit RSV, RhV oder HBoV-Infizierten gibt die folgende Grafik die Anteile der beobachteten Einzelinfektionen und viral-viralen Doppelinfektionen wieder.

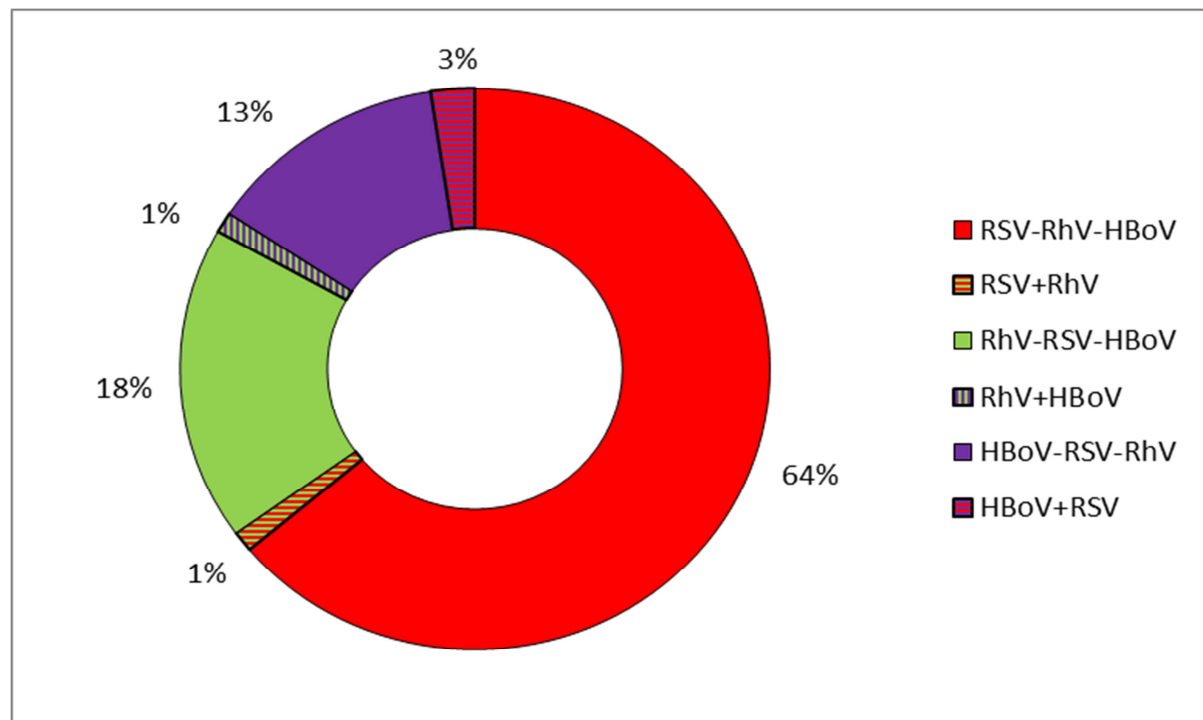
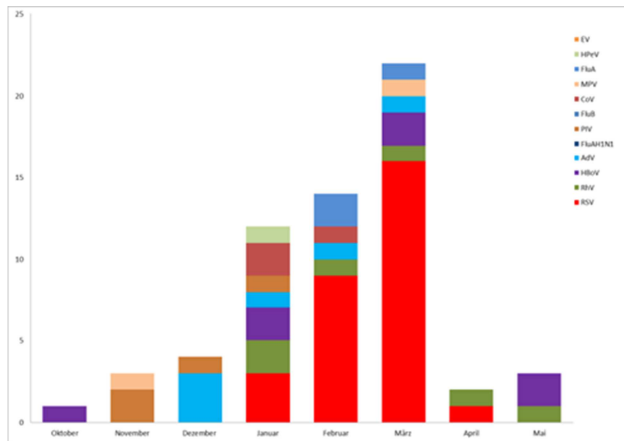


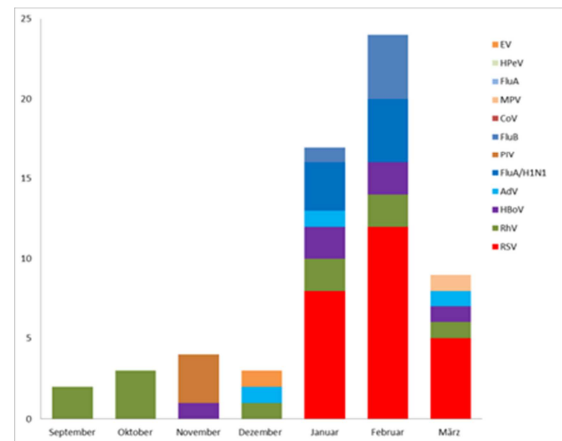
Abb. 10: Verteilung von RSV, RhV, HBoV Einfach- und Doppelinfektionen

RSV und RhV Doppelinfektionen (RSV+RhV), RSV ohne RhV und ohne HBoV-Infektionen (RSV-RhV-HBoV).

Von den insgesamt 129 positiven Erregernachweisen sind 61 der Saison 2011/12 zuzuordnen, 64 der Saison 2012/13 und vier einem davor liegenden Zeitraum (wegen Rückverfolgung von in den Saisons erfassten Kindern). In den Saisons 2011/12 und 2012/13 stellten die mit RSV infizierten Kinder mit Anteilen von je 47,5 % bzw. 39,0 % den mit Abstand größten Anteil der wegen ARI aufgenommenen Kinder.



Saison 2011/12

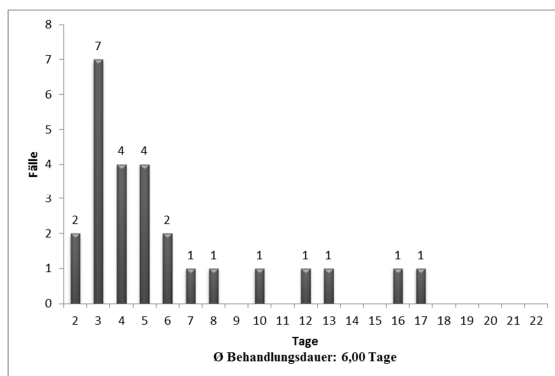


Saison 2012/13

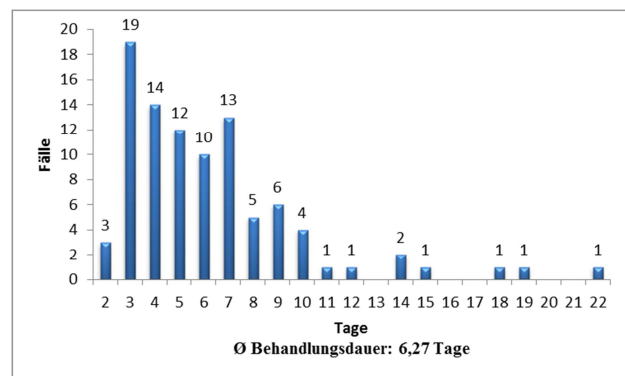
Abb. 11: Virale Erregerspektren sortiert nach Monaten

Dauer der stationären Aufenthalte bei viralen Erkrankungen

Die Dauer der stationären Aufenthalte wurde tagesgenau erfasst. Bei einigen der Patienten haben Sondereinflüsse die Aufenthaltsdauer so stark beeinflusst, dass diese bei statistischen Auswertungen ausgeschlossen werden mussten (schwere Grunderkrankungen, Entlassungen entgegen ärztlichem Rat u.a.).



Ohne Virennachweis



Mit Virennachweis

Abb. 12: Behandlungsdauern bei Patienten mit und ohne Virennachweis

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer für Patienten mit Virennachweis (26 Patienten, 6,27 Tage) war nur unwesentlich höher als diejenige bei Patienten ohne Virennachweis (94 Patienten, 6,00 Tage), der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,38$).

Bakterielle Infektionen und Koinfektionen

Insgesamt wurden 164 bakterielle Erreger entdeckt.

Tab. 7: Bakteriennachweise

Die Ergebnisse von Multiplex-PCR und Bakterienkultur überschneiden sich. Bei 18 der 21 Multiplex-PCR sind auch Bakterienkulturen angesetzt worden.

	Anzahl	%
Bakteriennachweise	143	
durch Bakterienkultur	141	100,0
Keine Bakterien nachweisbar	51	36,2
Positiver Bakteriennachweis	90	63,8
Davon		
Bakterielle Einfachinfektionen	55	61,1
Bakterielle Mehrfachinfektionen	35	38,9
durch Multiplex PCR	21	
Keine Bakterien nachweisbar	2	
Positiver Bakteriennachweis	19	

In 6 von den 55 Fällen, bei denen durch Bakterienkultur nur bakterielle Einfachinfektionen nachgewiesen werden konnten, sind durch Multiplex PCR Verfahren noch weitere bakterielle Koinfektionen nachgewiesen worden, so dass nur 49 Fälle mit bakteriellen Einfachinfektionen verbleiben. Der Anteil an bakteriellen Mehrfachinfektionen an allen positiven bakteriellen Infektionen liegt bei 45,6 % (41/90).

Tab. 8: Bakterielle Erreger nach Art, Gattung, Familie und Obergruppe

Obergruppeneinteilung nach morphologischen, physiologischen und strukturellen Eigenschaften der Bakterien [Kayser et al., 2010, S. 233- 243, Taxonomy browser (2013)]

N	%	Art	N	%	Gattung / Familie	n	%	Obergruppe
28	17,1	<i>Staphylococcus aureus</i>	31	18,9	<i>Staphylococcus / Staphylococcaceae</i>	58	35,4	Grampositive Kokken
2	1,2	<i>MRSA</i>						
1	0,6	<i>Koagulase negative Staphylococcus</i>						
21	12,8	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	27	16,5	<i>Streptococcus / Streptococcaceae</i>			
2	1,2	<i>Streptococcus constellatus</i>						
2	1,2	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>						
1	0,6	<i>Streptococcus agalactiae</i>						
1	0,6	<i>Streptococcus pyogenes</i>						
1	0,6	<i>Bacillus cereus</i>	1	0,6	<i>Bacillus / Bacillaceae</i>	1	0,6	Grampositive aerobe sporenbildende Stäbchen

N	%	Art	N	%	Gattung / Familie	n	%	Obergruppe
23	14	<i>Haemophilus influenzae</i>	39	23,8	<i>Haemophilus / Pasteurellaceae</i>	39	23,8	Gram-negative , gerade Stäbchen; fakultativ anaerobe: <i>Pasteurellaceae</i>
1	0,6	<i>Haemophilus influenzae Typ B</i>						
11	6,7	<i>Haemophilus para-influenzae</i>						
3	1,8	<i>Haemophilus para-haemolyticus</i>						
1	0,6	<i>Haemophilus sp.</i>						
12	7,3	<i>Enterobacter cloacae complex</i>	12	7,3	<i>Enterobacter / Enterobacteriaceae</i>	33	20,1	Gram-negative, gerade Stäbchen; fakultativ anaerob: <i>Enterobacteriaceae</i>
6	3,7	<i>Escherichia coli</i>	6	3,7	<i>Escherichia / Enterobacteriaceae</i>			
5	3,0	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	6,1	<i>Klebsiella / Enterobacteriaceae</i>			
4	2,4	<i>Klebsiella oxytoca</i>						
1	0,6	<i>Klebsiella ornithinolytica</i>						
4	2,4	<i>Serratia marcescens</i>	4	2,4	<i>Serratia / Enterobacteriaceae</i>			
1	0,6	<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,6	<i>Proteus / Enterobacteriaceae</i>			
14	8,5	<i>Moraxella catarrhalis</i>	14	8,5	<i>Moraxella / Moraxellaceae</i>	22	13,4	Gram-negative Kokken und Kurzstäbchen; aerob
3	1,8	<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	6	3,7	<i>Acinetobacter / Moraxellaceae</i>			
2	1,2	<i>Acinetobacter ursingii</i>						
1	0,6	<i>Acinetobacter lwoffii</i>						
1	0,6	<i>Neisseria cinerea</i>	2	1,2	<i>Neisseria / Neisseriaceae</i>			
1	0,6	<i>Neisseria meningitidis</i>						
3	1,8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	2,4	<i>Pseudomonas / Pseudomonadaceae</i>	7	4,3	Gram-negative Stäbchen aerob
1	0,6	<i>Pseudomonas monteilii</i>						
2	1,2	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	1,2	<i>Stenotrophomonas / Xanthomonadaceae</i>			

N	%	Art	N	%	Gattung / Familie	n	%	Obergruppe
3	1,8	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	1,8	<i>Myco-plasma / Mycoplas-mataceae</i>	3	1,8	Bakterien ohne Zellwand
1	0,6	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1	0,6	<i>Chlamydia / Chlamydiaceae</i>	1	0,6	Obligat intrazelluläre Bakterien
164	100	Festgestellte bakterielle Erreger insgesamt						

Unter den nachgewiesenen bakteriellen Erregern stellen die Obergruppen der grampositiven Kokken mit 35,4 % (58/164) den größten Anteil, gefolgt von Haemophilen mit 23,8 % (39/164) und Enterobacteriaceae mit 20,1 % (33/164). Sortiert nach Gattungen ergibt sich folgende Häufigkeitsverteilung:

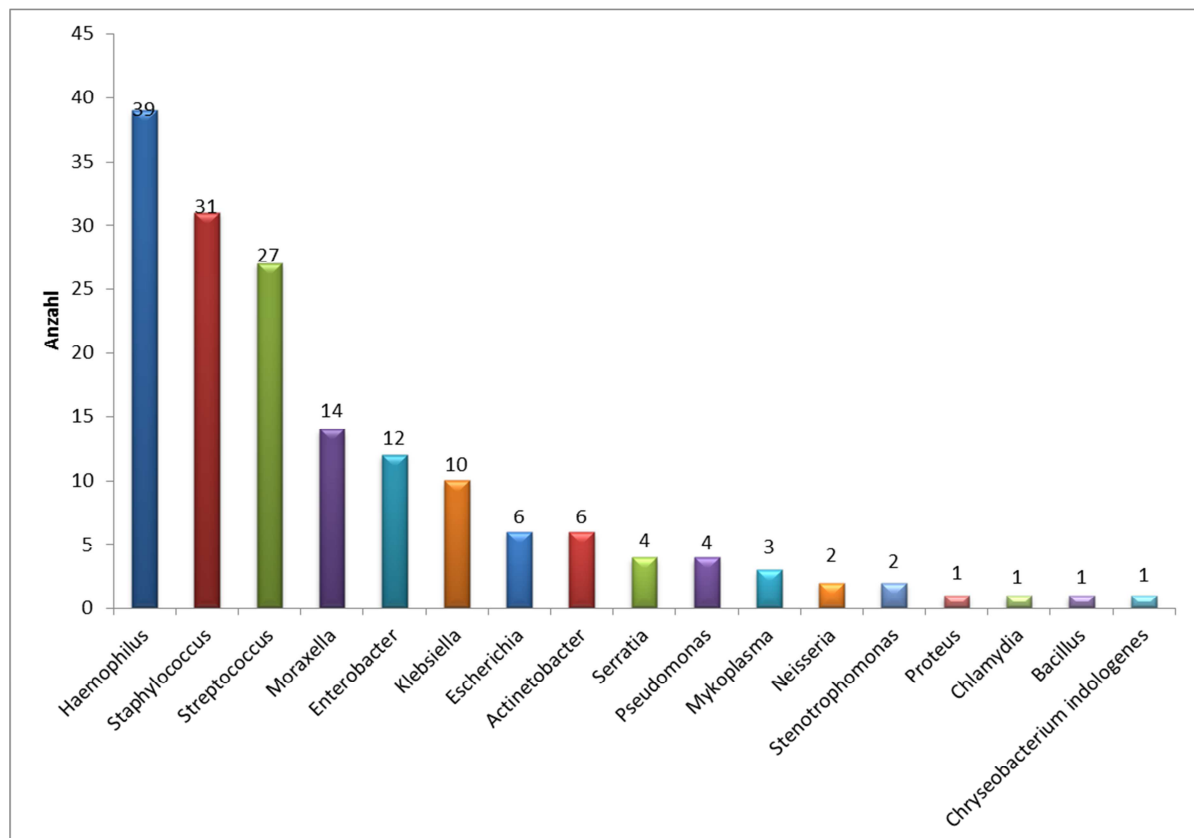


Abb. 13: Bakterielle Erreger nach Gattungen

Bakterielle Einfachinfektionen

Als einzelner bakterieller Erreger wurde besonders häufig *S. aureus* nachgewiesen (25,5 % der bakteriellen Einfachinfektionen). Auch weitere Erreger aus der Gruppe der grampositiven Kokken (*KNS*, *MRSA*, *S. pyogenes*, *S. constellatus* und *S. pneumoniae*) traten als bakterielle Einfachinfektionen in Erscheinung. Insgesamt stellen Erreger aus der Gruppe der grampo-

sitiven Kokken mit 34,5 % den stärksten Anteil an den beobachteten bakteriellen Einfachinfektionen. Nächsthäufigste Vertreter bei bakteriellen Einfachinfektionen waren die Haemophilen mit einem Anteil von 20,0 %.

Bakterielle Mehrfachinfektionen

Die meisten bakteriellen Koinfektionen waren bei *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *H. influenzae* zu vermerken. *S. pneumoniae* wies 32 bakterielle Koinfektionen auf, darunter 14 Koinfektionen mit *H. influenzae* und 10 mit *M. catarrhalis*. Zusammen mit *S. aureus* konnten 25 bakterielle Koinfektionen nachgewiesen werden, darunter 7 Koinfektionen mit *S. pneumoniae* und 5 Koinfektionen mit *H. influenzae*. *H. influenzae* wies 12 bakterielle Koinfektionen auf, darunter 8 Koinfektionen mit *M. catarrhalis*. Bei bakteriellen Mehrfachinfektionen traten oft Infektionen mit mehr als zwei bakteriellen Erregern in Erscheinung. Einen Überblick über bakterielle Koinfektionen gruppiert nach Gattungen gibt die folgende Abbildung:

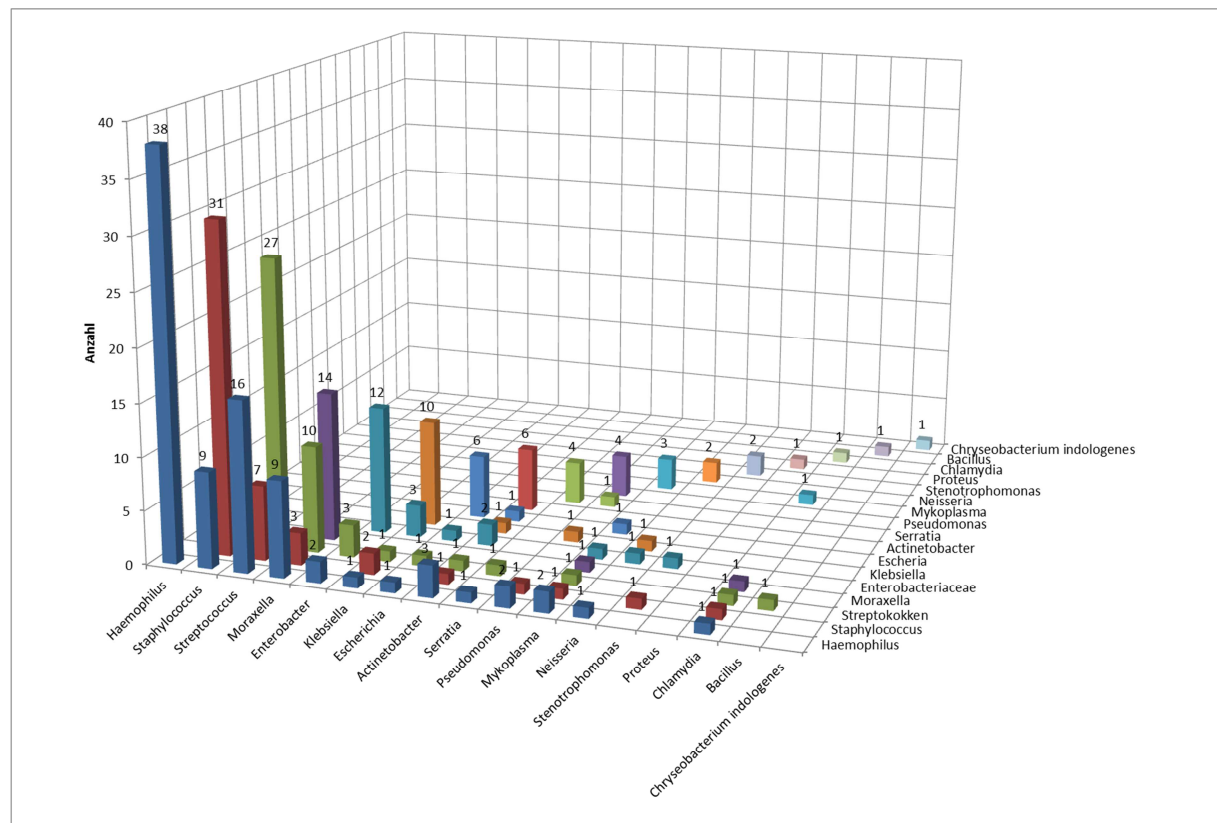


Abb. 14: Bakterielle Koinfektionen nach Gattungen

Viral-bakterielle Mischinfektionen

In 46,4 % der Fälle waren Mischinfektionen von respiratorischen viralen mit respiratorischen bakteriellen Erregern zu vermerken. Die folgende Tabelle weist die entdeckten viral-bakteriellen Mischinfektionen nach.

Tab. 9: Viral-bakterielle Koinfektionen

Festgestellte Mischinfektionen von Viren (gelb) und Bakterien (grün).

	Grampositive Kokken		Gramnegative, gerade Stäbchen; fakultativ anaerob						Gramnegative Kokken / Kurzstäbchen; aerob			Gramnegative Stäbchen aerob			Ohne Zellwand	Obligat intra-zellulär
	Staphylococcus	Streptococcus	Haemophilus	Enterobacter	Escherichia	Klebsiella	Serratia	Proteus	Moraxella	Actinobacter	Neisseria	Pseudomonas	Stenotrophomonas	Chryseobacterium	Mycoplasma	Chlamydien
EV	1															
HPeV			1	1						1						
MPV	1	1	2													
CoV	1	1	4	1						2						
PIV	2	2	2	1		1										
FluA	1					1						1				
FluB	2		1								1					
FluA(H1N1)	1	2	3						2							
AdV	1	3	6	1	1	1	1		1	1	1	1				
HBoV	2	4	6	3		1			1				1			
RhV	8	3	4						2			1	1	1	1	1
RSV	8	10	11	4	2	4	1	1	8	2	1	1			1	

Als häufigste bakterielle Koerreger bei respiratorischen viralen Infektionen traten *H. influenzae* (25 Fälle), *S. aureus* (24 Fälle), *S. pneumoniae* (19 Fälle und *M. catarrhalis* (14 Fälle) auf. Die folgende Abbildung weist für diese Bakterien die gefundenen bakteriell-viralen Mischinfektionen nach.

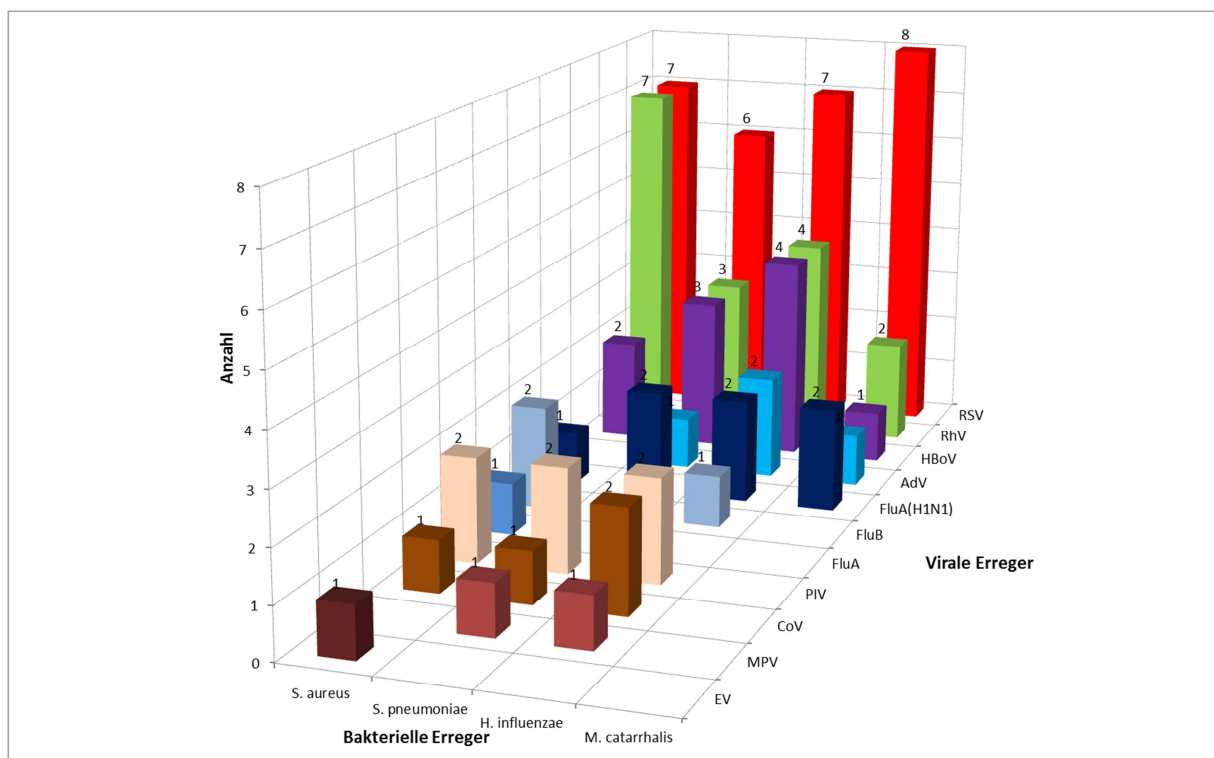


Abb. 15: Bakteriell-virale Mischinfektionen bei den häufigsten Bakterien

Lässt man 1 Fall bei RSV und 2 Fälle bei RhV außer Betracht, in denen keine bakterielle Diagnostik erfolgte, dann waren 61,8 % (34/55, KI [47,7 % - 74,6 %]) der RSV-Infizierten, 66,7 % (10/15, KI [38,4 % - 88,2 %]) der RhV-Infizierten und 64,3 % (9/14, KI [3,1 % - 87,2 %]) der HBoV-Infizierten von bakteriellen Koinfektionen betroffen.

Die häufigsten viralen Erreger (RSV, RhV, HBoV)

RSV, RhV und HBoV waren für insgesamt 67,5 % (87/129) aller viralen Infektionen verantwortlich. Dabei war RSV mit 43,4 % (56/129) der häufigste, RhV mit 13,2 % (17/129) der zweithäufigste und HBoV mit 10,9 % (14/129) der dritthäufigste virale Erreger. Im Folgenden werden die Ergebnisse für diese drei dominantesten viralen Erreger im Detail vorgestellt.

Respiratory Syncytial Virus (RSV)

In unserer Studie war RSV mit einem Anteil von 43,4 % (56/129) die häufigste beobachtete Virenerkrankung. 60,7 % der mit RSV infizierten Kinder waren Jungen (34/56, KI [46,8 % - 73,5 %]) und 39,3 % (22/56) waren Mädchen. Das durchschnittliche Alter der RSV-Patienten betrug 16,9 Monate. RSV-Infektionen führten zu einer hohen Anzahl an stationären Behandlungstagen. Für einen zutreffenden Vergleich der durchschnittlichen stationären Aufenthaltsdauern mussten einige Sonderfälle aussortiert werden (schwere Grunderkrankungen, Entlassungen entgegen ärztlichem Rat u.a.).

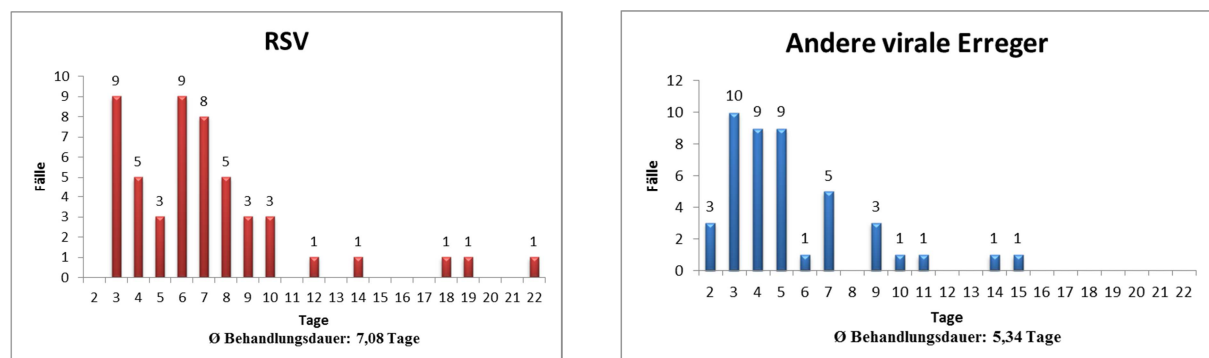


Abb. 16: RSV versus andere virale Erreger, Vergleich stationäre Behandlungsdauern

Verglichen werden 50 RSV Infektionen (rot) mit 44 anderen viralen Infektionen ohne RSV (blau). Fälle mit viralen Koinfektionen sowie viral-bakterielle Mischinfektionen sind enthalten.

Ohne die ausgesonderten Sonderfälle lagen 50 Fälle mit RSV Nachweis vor. In 40 Fällen handelte es sich dabei um virale RSV-Einfachinfektionen, in 10 Fällen lagen virale Mehrfachinfektionen mit RSV-Beteiligung vor (die 22-tägige Behandlungsdauer betraf eine RSV + HBoV-Koinfektion). Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes bei nachgewiesenen RSV-Infektionen betrug 7,08 Tage.

Ohne Sonderfälle lagen 44 Fälle mit Virennachweis ohne RSV vor. In 38 Fällen handelte es sich dabei um virale Einfachinfektionen, in 6 Fällen lagen virale Mehrfachinfektionen vor. Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes bei einer viralen Infektion ohne RSV-Infektionen betrug 5,34 Tage. Eine einfaktorielle ANOVA bestätigt einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Behandlungsdauern mit $p = 0,022$.

In 30,4 % (17/56, KI [17,3 % - 42,2 %]) der Fälle mit positivem RSV Nachweis war nur RSV und kein anderer viraler oder bakterieller Erreger nachweisbar. Die durchschnittliche Behandlungsdauer von 6,4 Tagen zeigt keinen signifikanten Unterschied zu der durchschnittlichen Behandlungsdauer bei anderen viralen Erregern ohne RSV mit 5,34 Tagen ($p = 0,49$ bei einfaktorieller ANOVA).

RSV mit viralen Koinfektionen

Bei 17,9 % (10/56, KI [8,9 % - 30,4 %]) der RSV-Infektionen lagen Koinfektionen mit anderen viralen Erregern vor.

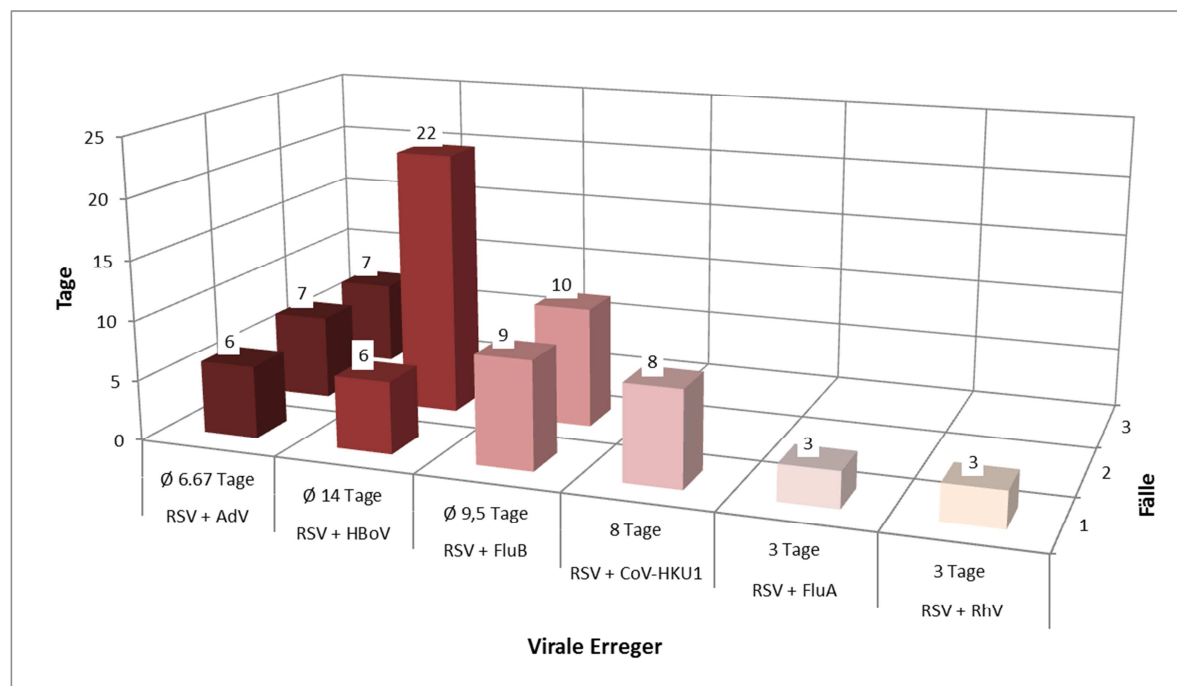


Abb. 17: RSV mit viralen Koinfektionen, Behandlungsdauern

Einzelnachweis der beobachteten stationären Behandlungsdauern bei RSV-Infektionen mit viralen Koinfektionen. Bsp.: Die Kombination RSV + AdV ist dreimal aufgetreten mit Behandlungsdauern von einmal 6 und zweimal 7 Tagen, im Durchschnitt $\bar{x} = 6,67$ Tage.

Auf den ersten Blick auffällig ist die RSV + HBoV Doppelinfektion mit 22 Tagen stationärer Behandlung. Zu dieser Beobachtung, dass HBoV-Koinfektionen die stationären Behandlungsdauern wesentlich erhöhen können, siehe weitere Ausführungen im Abschnitt „Diskussion Humanes Bocavirus (HBoV)“.

RSV als virale Einfachinfektion mit bakteriellen Koinfektionen

Es waren 27 Fälle zu vermerken, in denen RSV-Einfachinfektionen mit bakteriellen Koinfektionen gemeinsam auftraten.

T a g e	41	I																I		
	...																			
	27																			
	26									t										
	...																			
	20																			
	19																			
	18	D												D				D		
	17																			
	16																			
	15																			
	14	C						C											C	
	13																			
	12						r					s								
	11																			
	10	B						B											B, b	
	9							p							q					
	8			k				l	m		H								o	H
	7					j		G							G				c, d	
	6			A					F		A, a		A						n	F
5		g			E				E				h							
4																i				
3	e				f															
2																				
1																				
		<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. dysgalactiae</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. aureus</i>	KNS	<i>H. influenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>H. parahaemolyticus</i>	<i>E. cloacae complex</i>	<i>K. ornithinolytica</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>A. ursingii</i>	<i>M. pneumoniae</i>
		Bakterien																		

Abb. 18: RSV als virale Einfachinfektion mit bakteriellen Koinfektionen, Behandlungsdauern

Gleiche Großbuchstaben A bis D: RSV mit 3-fachen bakteriellen Koinfektionen, E bis I: RSV mit zweifachen bakteriellen Koinfektionen, Kleinbuchstaben a bis t: RSV mit einfacher bakterieller Koinfektion. Bsp. 1: Es gibt einen Fall mit einer Behandlungsdauer von 6 Tagen, mit der Kombination RSV / *S. dysgalactiae* + *E. cloacae* complex + *K. pneumoniae* (Fall A), Bsp. 2: Es gibt einen Fall mit einer Behandlungsdauer von 6 Tagen und der Kombination RSV / *E. cloacae* complex (Fall a).

RSV mit viraler Koinfektion und bakteriellen Koinfektionen

In 6 Fällen traten bei viralen Mehrfachinfektionen mit RSV Beteiligung bakterielle Koinfektionen auf, die in der folgenden Grafik dargestellt sind.

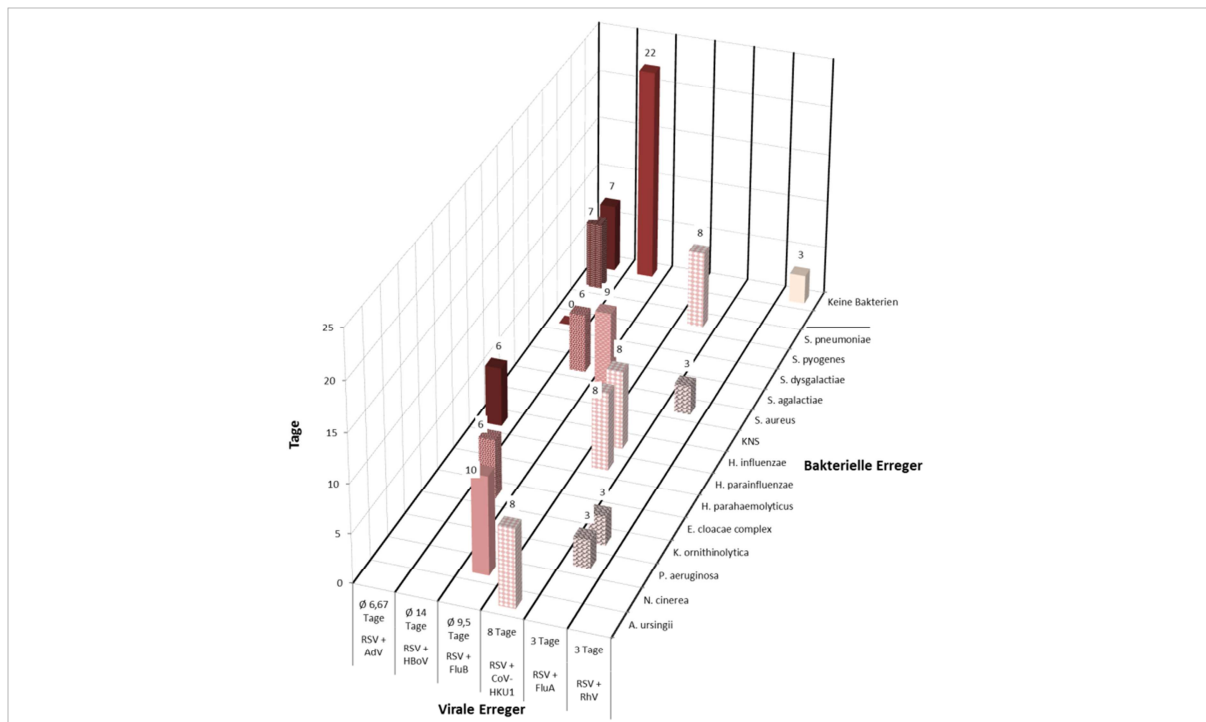


Abb. 19: RSV mit viralen u. bakteriellen Koinfektionen, Behandlungsdauern
Gleiche Schraffuren stellen denselben Fall dar.

Rhinoviren (RhV)

RhV war mit einem Anteil von 13,2 % (17/129) der zweithäufigste virale Erreger. 82,4 % der mit RhV infizierten Kinder waren Jungen (14/17, KI [56,6 % - 96,2 %]) und 17,6 % waren Mädchen (3/17). Das durchschnittliche Alter für RhV Infizierte betrug 18,1 Monate. Bei 29,4 % (5/17, KI [10,3 % - 56,0 %]) der Fälle mit positivem RhV Nachweis war kein anderer viraler oder bakterieller Erreger nachweisbar. 29,5 % (5/17, KI [10,3 % - 56,0 %]) der RhV-positiven Fälle gingen mit viralen Koinfektionen einher.

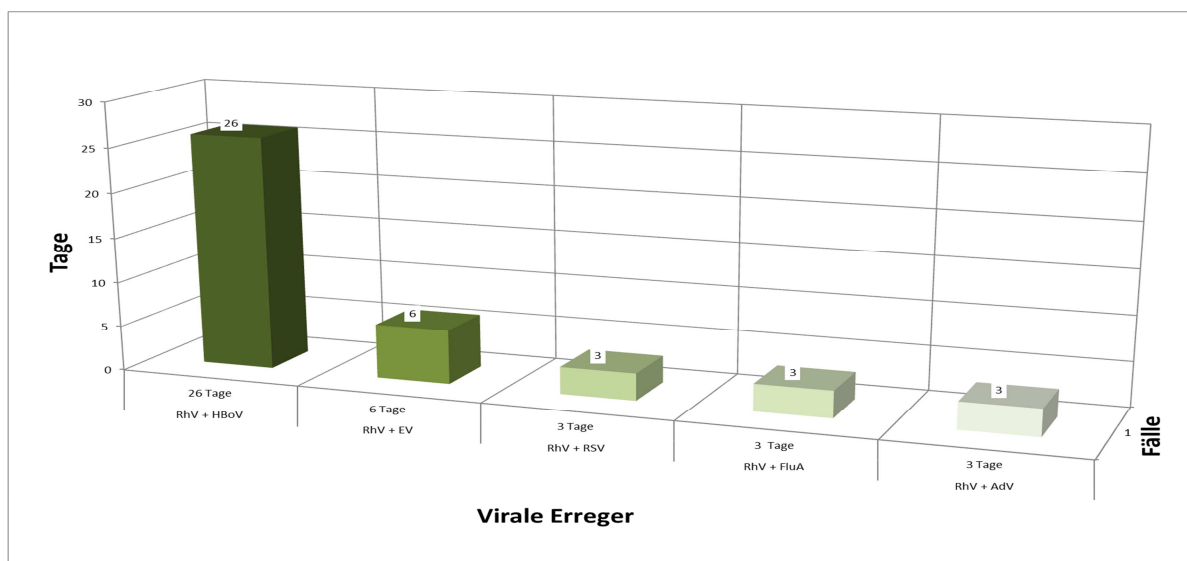


Abb. 20: RhV mit viralen Koinfektionen, Behandlungsdauern

Auf den ersten Blick auffällig ist die RhV + HBoV Doppelinfektion mit 26 Tagen stationärer Behandlung. Zu dieser Beobachtung, dass HBoV-Koinfektionen die stationären Behandlungsdauern wesentlich erhöhen können, siehe weitere Ausführungen im Abschnitt „Diskussion Humanes Bocavirus (HBoV)“.

47,1 % (8/17) der RhV-Infektionen zeigten keine andere respiratorische virale Koinfektion, dafür aber bakterielle Koinfektionen. In 58,9 % (10/17) der RhV-Infektionen traten respiratorische virale und bakterielle Koinfektionen zusammen auf.

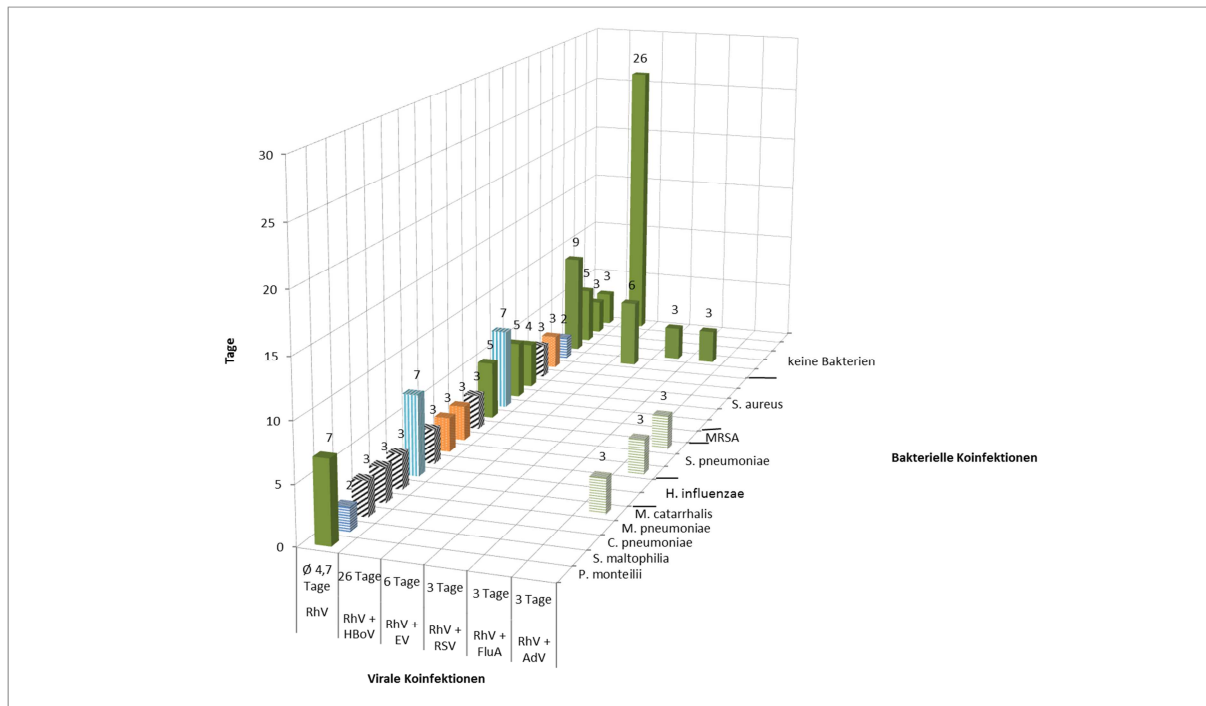


Abb. 21: RhV mit viralen u. bakteriellen Koinfektionen, Behandlungsdauern

Identische Musterfüllungen kennzeichnen jeweils einen Patienten, bei dem die entsprechenden Erreger nachgewiesen wurden. Bsp. 1: Es gibt einen Patienten mit RhV / *S. aureus* + *S. pneumoniae* + *H. influenzae* und Behandlungsdauer 3 Tage (orange Musterfüllung).

Humanes Bocavirus (HBoV)

HBoV war mit einem Anteil von 10,9 % (14/129) der dritthäufigste virale Erreger. 71,4 % der mit HBoV infizierten Patienten waren Jungen (10/14, KI [41,9 % - 91,6 %]) und nur 28,6 % (4/14) waren Mädchen. Das durchschnittliche Alter für HBoV Infizierte betrug 18,4 Monate. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer bei HBoV-Infektionen betrug 11,29 Tage.

HBoV ohne Koinfektionen

Bei 14,3 % (2/14) der HBoV-Infektionen war keine andere virale oder bakterielle Koinfektion festzustellen. Die stationären Aufenthaltsdauern in diesen Fällen betrugen 5 bzw. 34 Tage.

HBoV mit viralen Koinfektionen

Bei 42,9 % (6/14, KI [17.7% - 71.1%]) der HBoV-Infektionen lagen Koinfektionen mit anderen viralen Erregern vor.

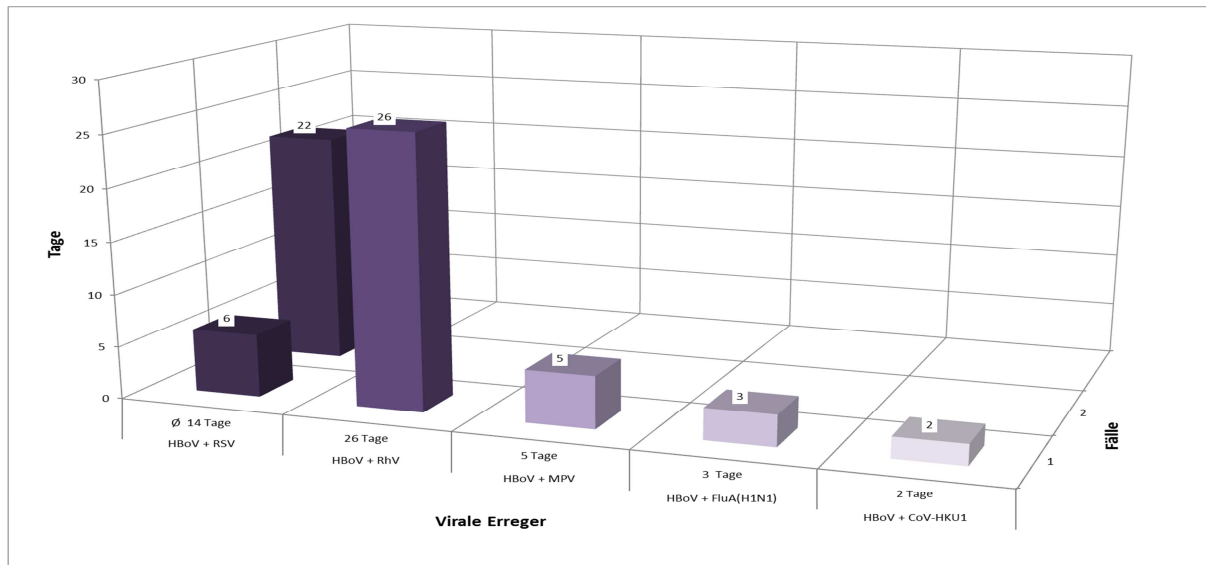


Abb. 22: HBoV mit viralen Koinfektionen, Behandlungsdauern

Auffällig sind die HBoV + RSV und HBoV + RhV Doppelinfektionen mit 22 bzw. 26 Tagen stationärer Behandlungsdauer.

HBoV mit viralen und bakteriellen Koinfektionen

64,3 % (9/14, KI [35,1 % - 87,2 %]) der HBoV positiven Fälle gingen mit bakteriellen Koinfektionen einher.

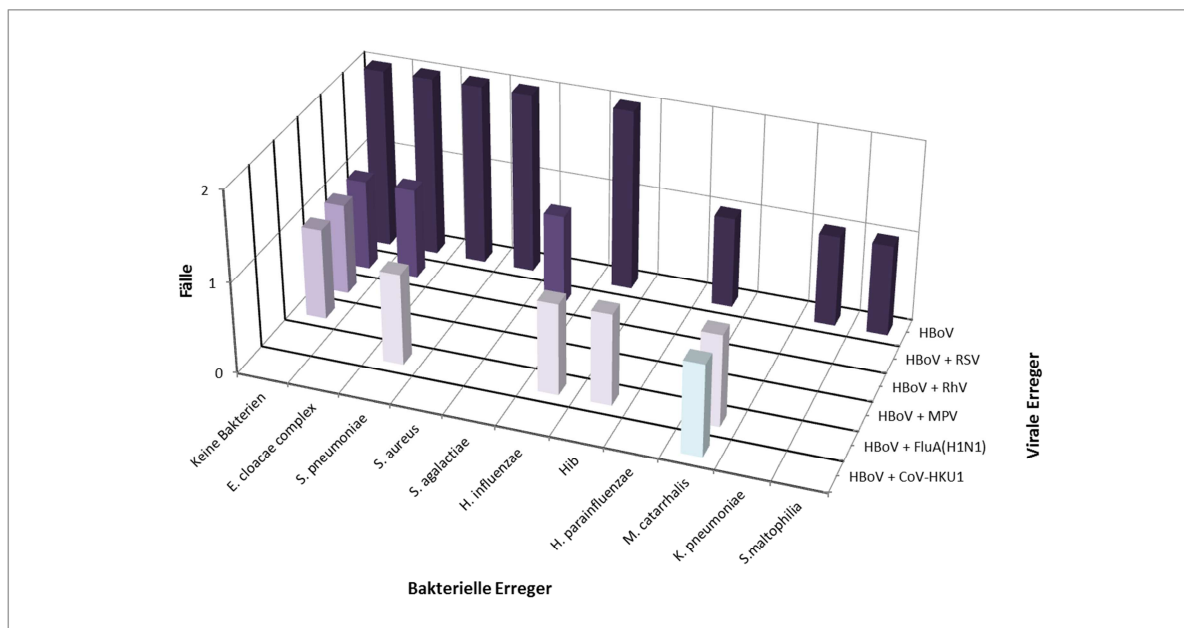


Abb. 23: HBoV mit viralen und bakteriellen Koinfektionen, Anzahl der Fälle

Bsp.: Die Kombination HBoV / *H. influenzae* wurde 2-mal beobachtet, die Kombination HBoV + FluA(H1N1) / *H. influenzae* 1-mal.

21,4 % (3/14) der HBoV-Infektionen gingen mit anderen respiratorischen viralen Koinfektionen einher, ohne dass eine Beteiligung von bakteriellen Koinfektionen zu vermerken war. Es traten die Kombinationen HBoV + RSV, HBoV + RhV und HBoV + MPV auf. 42,9 % (6/14) der HBoV-Infektionen zeigten keine andere respiratorische virale Koinfektion, dafür aber bakterielle Koinfektionen. In 21,4 % (3/14) der HBoV-Infektionen traten respiratorische virale und bakterielle Koinfektionen zusammen auf. HBoV als virale Einfachinfektionen waren somit häufiger mit bakteriellen Koinfektionen kombiniert als HBoV in Verbindung mit einer anderen respiratorischen viralen Infektion.

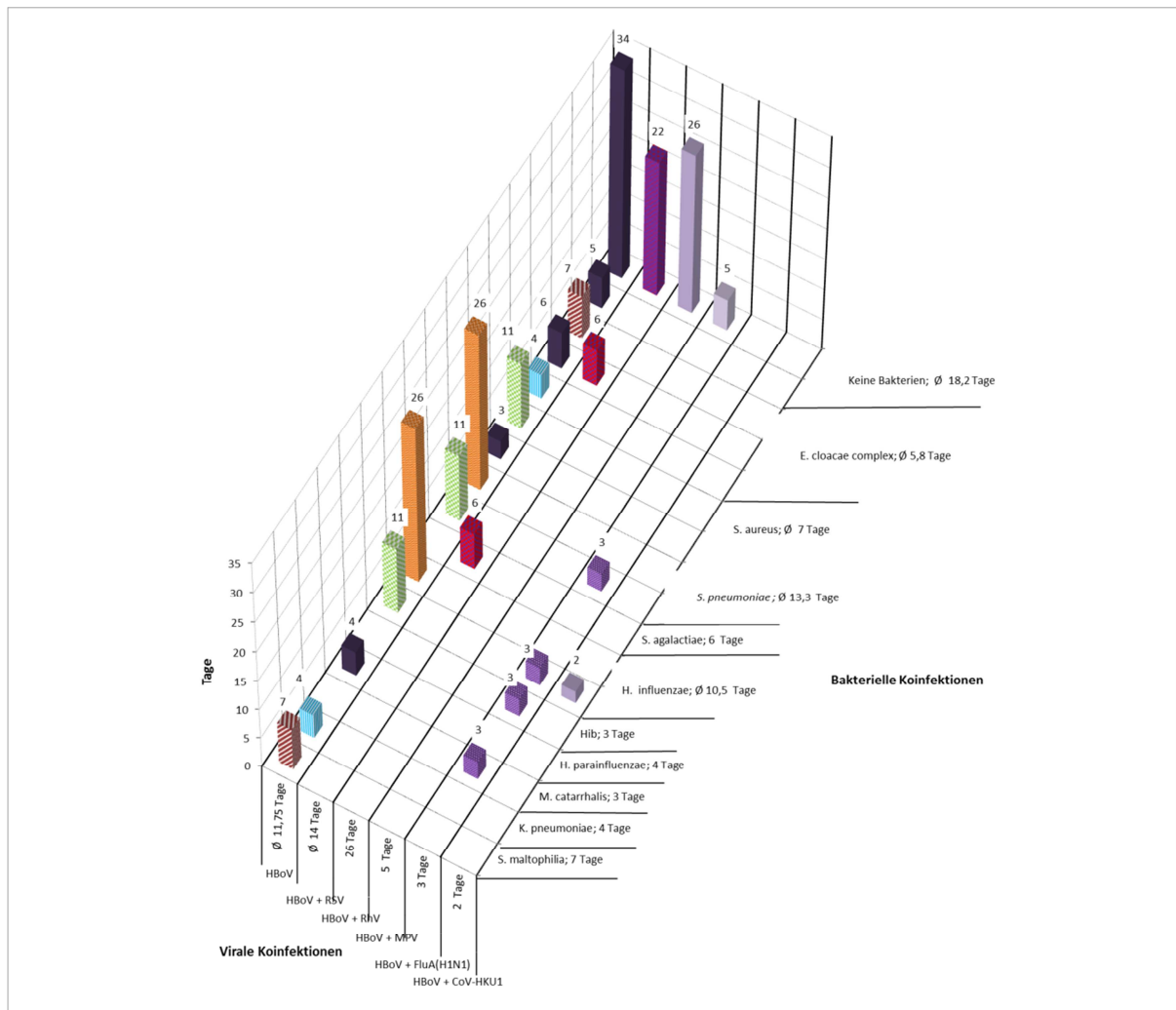


Abb. 24: HBoV mit viralen und bakteriellen Koinfektionen, Behandlungsdauern

Identische Musterfüllungen kennzeichnen jeweils einen Patienten, bei dem die entsprechenden Erreger nachgewiesen wurden. Bsp. 1: Es gibt einen Patienten mit HBoV + RSV / *S. agalactiae* + *E. cloacae complex* und Behandlungsdauer 6 Tage (rote Musterfüllung).

Reihenfolge der Infektionen bei HBoV

In drei Fällen von lange dauernden schweren ARI-Erkrankungen mit HBoV Beteiligung waren die jeweiligen respiratorischen viralen und bakteriellen Erreger durch mehrmalige Erregernachweise erfasst worden. So konnte die Besiedlung der Patienten mit viralen und bakteriellen Erregern auf einer Zeitlinie dokumentiert werden. In diesen Fällen gingen den HBoV-Infektionen stets Infektionen durch andere respiratorische virale und/oder bakterielle Erreger voraus.

Rachenabstriche bei der stationären Aufnahme von zwei Brüdern zeigten bei beiden Brüdern kein HBoV. Bei Bruder A war zu diesem Zeitpunkt keine bakterielle Infektion, jedoch RhV nachweisbar. Bruder B zeigte zu diesem Zeitpunkt keine virale Infektion, jedoch bakterielle Infektionen mit *S. pneumoniae* und *H. influenzae*. Am Tag 20 wurden die Rachenabstriche wiederholt. Nun wurde HBoV mit CT-Werten > 35 nachgewiesen. Zu diesem Zeitpunkt war bei Bruder A immer noch RhV nachweisbar, wohingegen bei Bruder B keine bakteriellen Infektionen mehr nachweisbar waren. In einem anderen Fall wurden mehrere Rachenabstriche bei einem Kind C gemacht. Im ersten Abstrich konnte nur *A. fumigatus* nachgewiesen werden. In Abstrichen von Tagen 3 und 4 wurde *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *C. lusitaniae* nachgewiesen. Im nächsten Abstrich an Tag 6 erschien dann HBoV mit einem CT-Wert von 35.

Aufenthaltsdauern für RSV-, RhV- und HBoV-Infektionen im Vergleich

Die Aufenthaltsdauer von ARI-Patienten variierte stark von 2 bis 41 Tagen. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer betrug 7,5 Tage für alle ARI-Fälle, 5,7 Tage für alle RhV Fälle, 7,7 Tage für alle RSV Fälle und 11,3 Tage für alle HBoV Fälle, jeweils ungeachtet anderer viraler oder bakterieller Koinfektionen. Einige Kinder mit HBoV-Infektionen litten an lang andauernden ARIs. Die folgende Abbildung vergleicht die durchschnittlichen Aufenthaltsdauern jeweils für Subgruppen von HBoV, RSV und RhV. In jeder dieser Subgruppen wurden Koinfektionen mit einem der drei genannten Erreger ausgeschlossen.

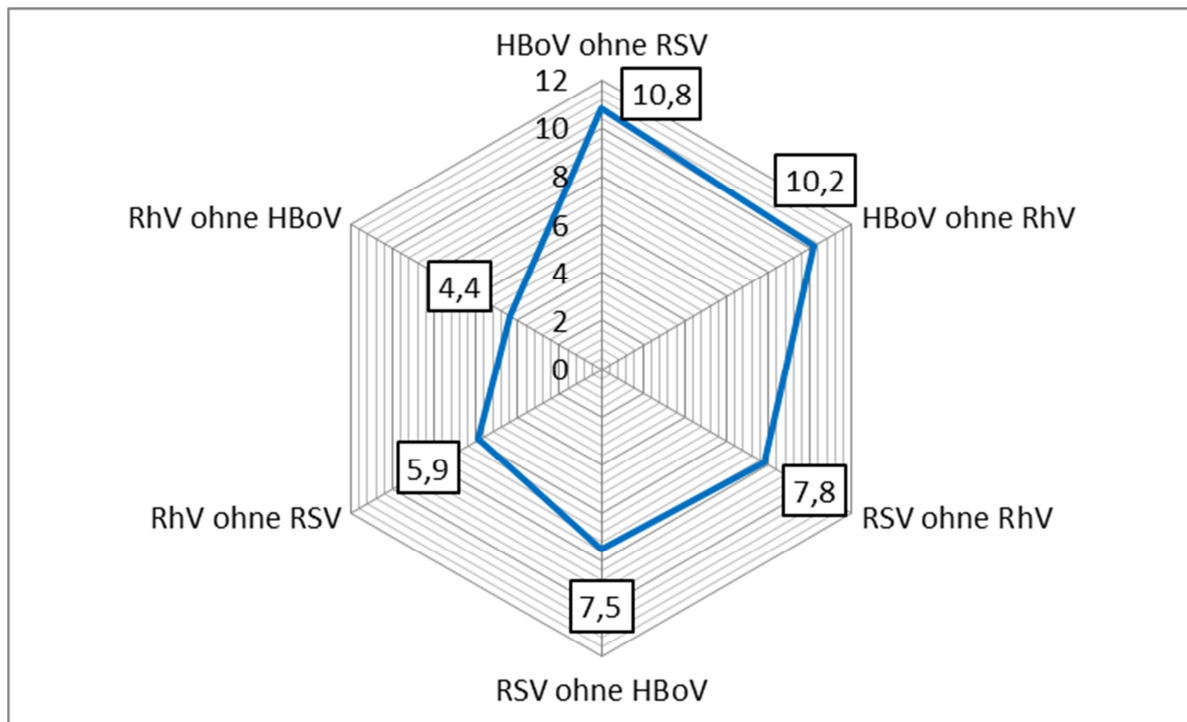


Abb. 25: Aufenthaltsdauern für Untergruppen von RSV-, RhV- und HBoV-Infizierten

Arithmetischer Mittelwert in Tagen, Bsp.: Für die Untergruppe „HBoV ohne RSV“ der HBoV-Infizierten, die keine RSV-Koinfektionen hatten, ergab sich eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 10,8 Tagen.

Mittels einfaktorieller ANOVA durchgeführte paarweise Vergleiche der durchschnittlichen Aufenthaltsdauern der durch Ausschluss des jeweilig anderen Erregers charakterisierten Untergruppen ergaben folgende Unterschiede:

- 1,9 Tage Differenz ($p = 0,255$) für RSV ohne RhV-Koinfektionen (7,8 Tage, 55 Patienten) verglichen mit RhV ohne RSV-Koinfektionen (5,9 Tage, 16 Patienten)
- 3,3 Tage Differenz ($p = 0,141$) für HBoV ohne RSV-Koinfektionen (10,8 Tage, 12 Patienten) verglichen mit RSV ohne HBoV-Koinfektionen (7,5 Tage, 54 Patienten) und
- 5,8 Tage Differenz ($p = 0,039$) für HBoV ohne RhV-Koinfektionen (10,2 Tage, 13 Patienten) verglichen mit RhV ohne HBoV-Koinfektionen (4,4 Tage, 16 Patienten).

Viren mit geringeren Fallzahlen (AdV, Flu, PIV, CoV, MPV, HPeV, EV)

AdV war mit 8,5 % (11/129) der vierthäufigste nachweisbare Virus. 72,7 % der mit AdV infizierten Patienten waren Mädchen (8/11, [39,0 % - 94,0 %]) und nur 27,3 % (3/11) waren Jungen. Das durchschnittliche Alter für AdV Infizierte betrug 19,9 Monate. Unter Ausschluss eines Kindes mit zwei Aufenthalten von 7 und 26 Tagen, welches unter schwersten Vorerkrankungen litt und verstarb, betrug die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer

5,5 Tage. Reine AdV-Infektionen ohne begleitende Koinfektionen sind nicht beobachtet worden. 54,5 % (6/11, KI[16,7 % – 76,6 %]) der AdV-positiven Fälle gingen mit viralen Koinfektionen einher. Ebenfalls 54,5 % der AdV-Infektionen zeigten keine anderen respiratorischen viralen, dafür aber bakterielle Koinfektionen. In 27,3 % (3/11) der AdV-Infektionen traten respiratorische virale und bakterielle Koinfektionen zusammen auf.

Flu(H1N1) war mit 7 Fällen der fünfhäufigste nachweisbare Virus. Mit 5 Fällen lag FluB auf dem siebten Platz und mit 3 Fällen FluA auf dem 10. Platz. Fast man alle Influenzaviren zusammen, dann gebührt Flu mit insgesamt 11,6 % (15/129) der dritte Platz in der Häufigkeit der nachweisbaren Viren. Diese 15 Flu-Fälle verteilten sich sehr ungleichmäßig auf die Beobachtungssaisons. Der Saison 2011/12 waren 3 FluA-Infektionen zuzurechnen. Der Saison 2012/13 waren 7 FluA(H1N1) und 5 FluB-Infektionen zuzurechnen. 53,3 % der mit Flu infizierten Patienten waren Mädchen (8/15, KI[26,6 % - 78,7 %]) und 46,7 % (7/15) waren Jungen. Das durchschnittliche Alter für Flu-Infizierte betrug 18,4 Monate, wobei das Durchschnittsalter bei FluA(H1N1) 14,1 Monate, bei FluB 19,6 Monate und bei FluA 31,4 Monate ausmachte. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer für Flu belief sich auf 5,93 Tage, wobei der Durchschnitt für FluA(H1N1) 5,29 Tage, für FluB 8,40 Tage und für FluA 3,33 Tage ergab. 4-mal ist FluA(H1N1), 1-mal FluA und 1-mal FluB ohne jede weitere Koinfektion aufgetreten. 33,3 % (5/15, KI[11,8 % – 61,6 %]) der Flu-positiven Fälle gingen mit viralen Koinfektionen einher. 20,0 % (3/15) der Flu-Infektionen zeigten keine andere respiratorische virale Koinfektion, dafür aber bakterielle Koinfektionen. In 20,0 % (3/15) der Flu-Infektionen traten respiratorische virale und bakterielle Koinfektionen zusammen auf.

PIV hatte einen Anteil von 5,4 % (7/129), CoV hatte einen Anteil von 3,1 % (4/129) und MPV einen Anteil von 2,3 % (3/129) an den beobachteten respiratorischen Virenerkrankungen. Von HPeV und EV war jeweils nur ein Fall zu verzeichnen.

Die häufigsten bakteriellen Erreger (*Staphylokokkus*, *Streptokokkus*, *Haemophilus*)

In unserer Studie waren die zur Obergruppe der grampositiven Kokken zählenden Staphylokokken und Streptokokken mit einem Anteil von insgesamt 35,4 % (58/164) die am häufigsten beobachteten bakteriellen Erreger, gefolgt von den Haemophilen mit 23,8 % (39/164). Dabei waren unter den Staphylokokken *S. aureus* mit 17,1 % (28/164), unter den Streptokokken *S. pneumoniae* mit 12,8 % (21/164) und unter den Haemophilen *H. influenzae* mit 14 % (23/164) sowie *H. parainfluenzae* mit 6,7 % (11/164) die am häufigsten beobachteten

Bakterienarten. Im Folgenden werden die Ergebnisse für diese dominantesten bakteriellen Erreger im Detail vorgestellt.

Staphylokokkus

Staphylokokken (*S. aureus*, *MRSA* und *KNS*) hatten einen Anteil von 18,9 % (31/164) an den beobachteten bakteriellen Erregern.

S. aureus

S. aureus war mit einem Anteil von 17,1 % (28/164) die am häufigsten beobachtete Bakterienart. Dabei trat *S. aureus* nur 2-mal als Einzelerreger auf. 7-mal war bei *S. aureus* keine begleitende virale Koinfektion festzustellen.

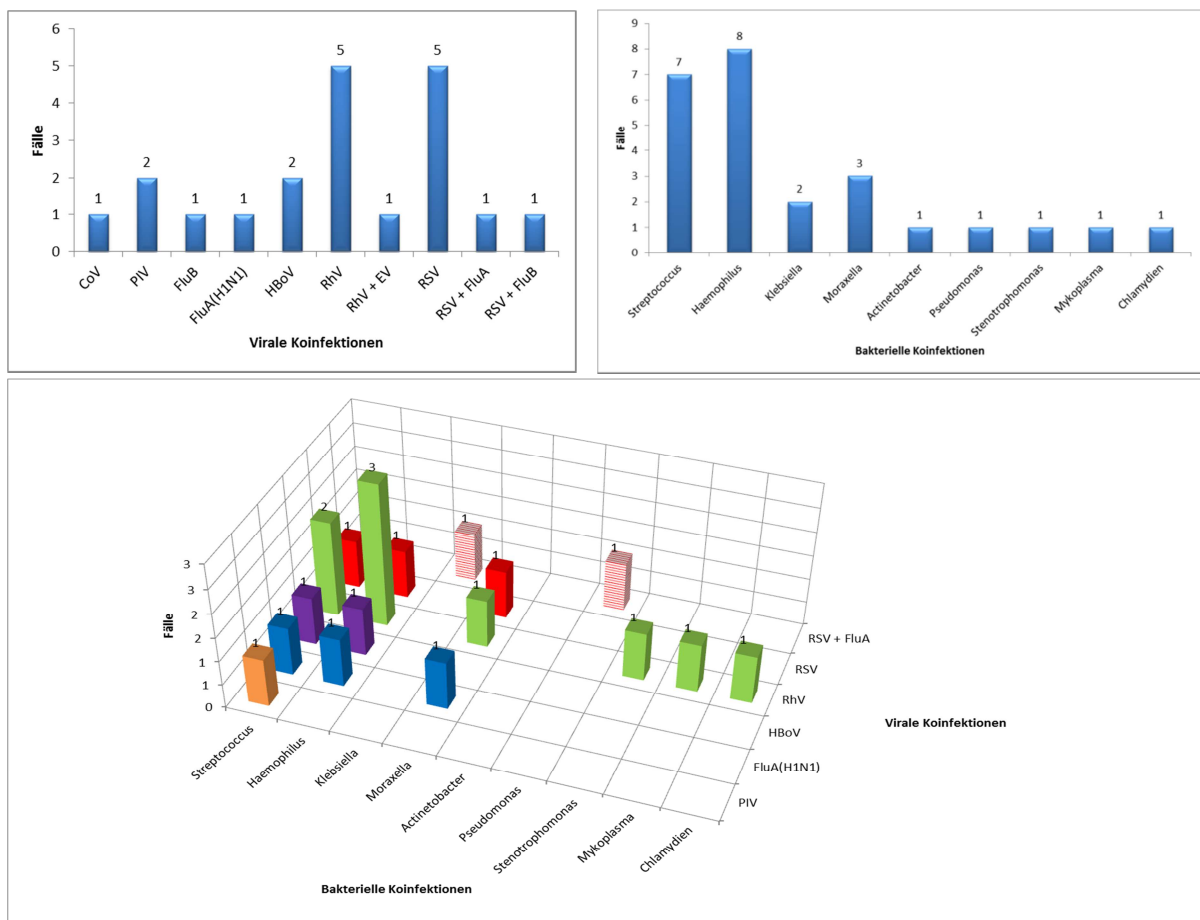


Abb. 26: *S. aureus*, virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Koinfektionen

Bsp.: Die Kombination RhV / *S. aureus* + *Haemophilus* trat 3-mal auf.

Seltene Staphylokokken

MRSA ist in zwei Fällen aufgetreten. Einmal alleine ohne weitere bakterielle oder virale Koerreger und einmal in der Kombination AdV + MPV / *MRSA* + *H. parahaemolyticus*.

KNS ist nur einmal in der Kombination RSV / *KNS* aufgetreten.

Streptokokkus

Streptokokken (*S. pneumoniae*, *S. constellatus*, *S. dysgalactiae*, *S. agalactiae* und *S. pyogenese*) hatten einen Anteil von 16,5 % (27/164) an den bakteriellen Erregern.

S. pneumoniae

S. pneumoniae war mit einem Anteil von 12,8 % (21/164) die häufigste Streptokokken Art. *S. pneumoniae* trat immer zusammen mit weiteren Koinfektionen auf. 5-mal lagen dabei keine viralen, wohl aber bakterielle Koinfektionen vor.

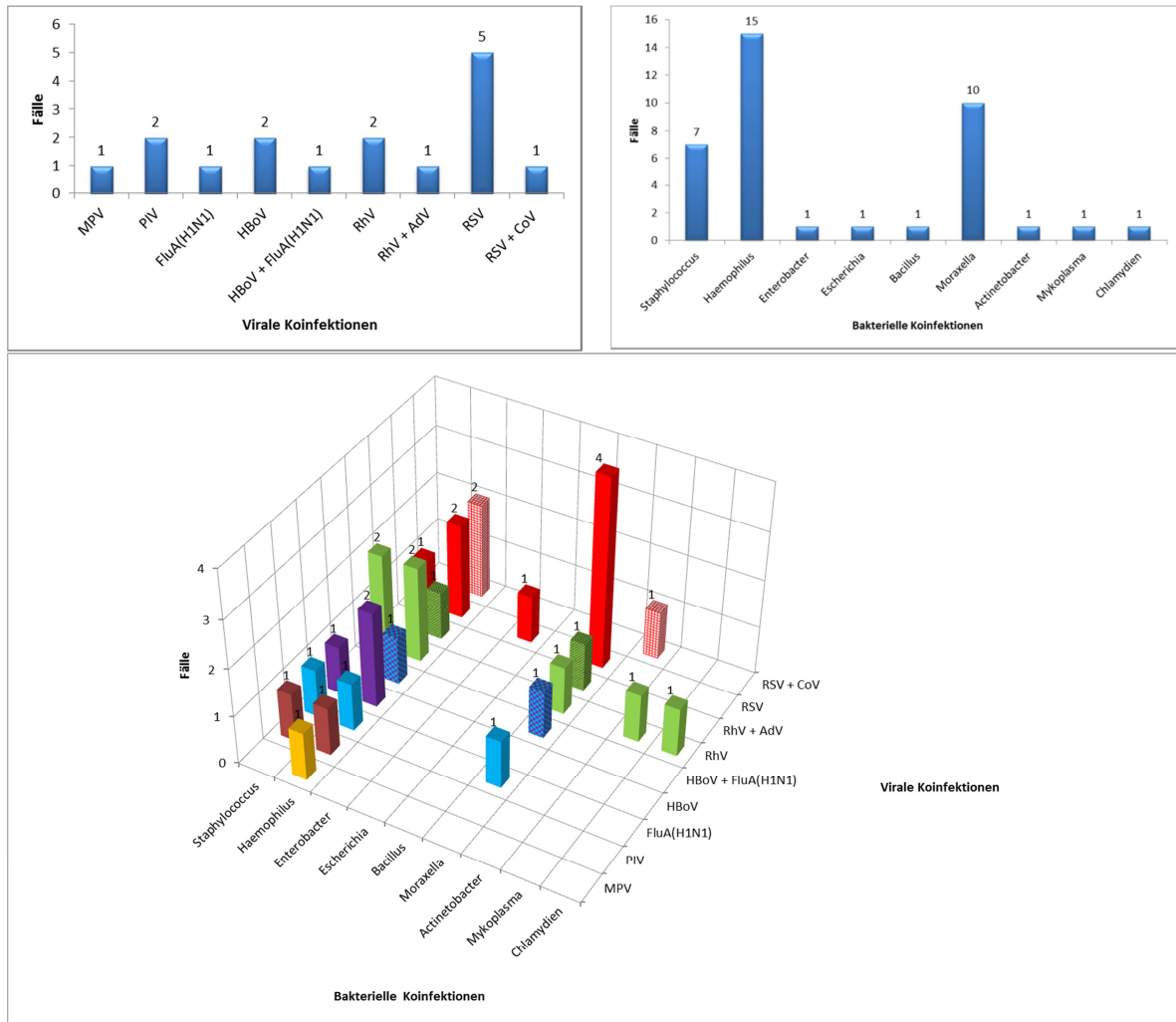


Abb. 27: *S. pneumoniae*, virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Koinfektionen

Bsp.: Die Kombination RSV / *S. pneumoniae* + *Moraxella* trat 4-mal auf.

Seltene Streptokokken

S. constellatus trat 2-mal auf, wobei es sich um dasselbe Kind handelte, welches 2-mal stationär wegen ARI aufgenommen worden war. Einmal war die Kombination AdV / *S. constellatus* und einmal die Kombination AdV / *S. constellatus* + *S. marcescens* zu beobachten. *S. dysgalactiae* trat in zwei Fällen auf, einmal in der Kombination RSV / *S. dysgalactiae* + *E. cloacae complex* + *K. pneumoniae* und einmal in der Kombination

RSV / *S. dysgalactiae*. *S. agalactiae* ist nur in einem Fall in der Kombination RSV + HBoV / *S. agalactiae* + *E. cloacae* complex vorgekommen. *S. pyogenes* wurde ebenfalls nur in einem Fall als Kombination RSV / *S. pyogenes* nachgewiesen.

Haemophilus

Haemophilus (*H. influenzae*, *H. influenzae* Type B, *H. parainfluenzae* und *H. parahaemolyticus*) hatte einen Anteil von 23,8 % (39/164) an den bakteriellen Erregern. Die Gattung *Haemophilus* stellte damit die am häufigsten festgestellten Bakterien.

H. influenzae

H. influenzae war mit einem Anteil von 14 % (23/164) die häufigste Bakterienart unter den Haemophilen. *H. influenzae* trat 3-mal als Einzelerreger ohne weitere Koinfektionen auf. 3-mal war bei *H. influenzae* keine virale Koinfektion festzustellen.

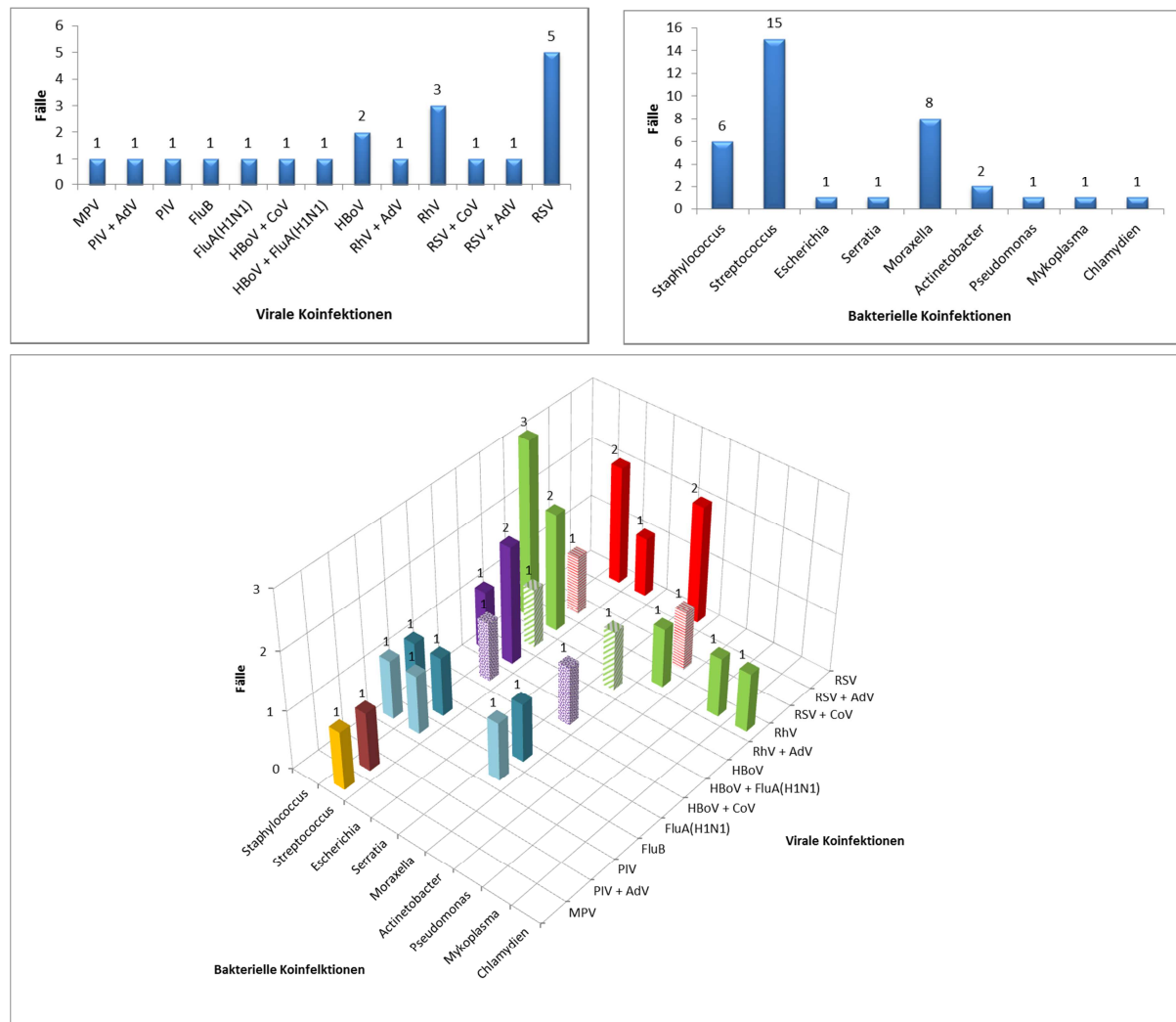


Abb. 28: *H. influenzae*, virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Koinfektionen

Bsp.: Die Kombination RhV / *H. influenzae* + *Staphylococcus* ist 3-mal aufgetreten.

H. parainfluenzae

H. parainfluenzae war mit einem Anteil von 6,7 % (11/164) die zweithäufigste Bakterienart unter den Haemophilen. *H. parainfluenzae* trat 3-mal als Einzelerreger ohne jede weitere Koinfektion auf. 3-mal war bei *H. parainfluenzae* keine virale Koinfektion festzustellen.

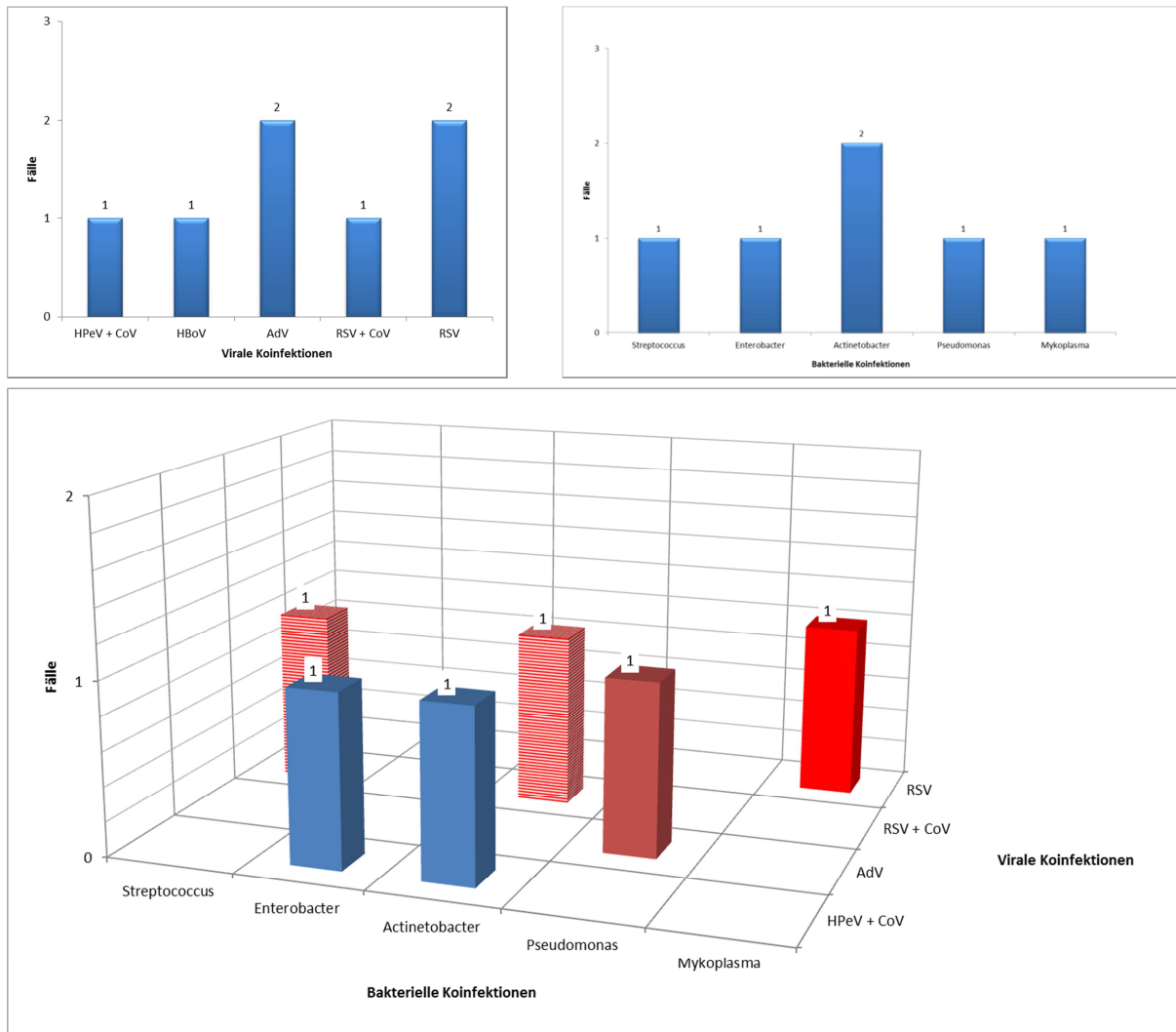


Abb. 29: *H. parainfluenzae*, virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Koinfektionen
Bsp.: Die Kombination RSV / *H. parainfluenzae* + *Mykoplasma* ist 1-mal aufgetreten.

Seltene Haemophilen

H. parahaemolyticus trat in 1,8 % (3/164) der Fälle in Erscheinung. Es konnten folgende Kombinationen nachgewiesen werden RSV / *H. parahaemolyticus* + *S. aureus*, AdV + MPV + MRSA / *H. parahaemolyticus* und *H. parahaemolyticus* + *S. aureus*.

Bakterien mit geringeren Fallzahlen (*Moraxella*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Chryseobacterium*, *Mykoplasma*, *Bacillus*, *Chlamydia*)

M. catarrhalis hatte einen Anteil von 8,5 % (14/164) an den bakteriellen Infektionen. Er trat kein einziges Mal als Einzelerreger ohne begleitende Koinfektionen auf. *M. catarrhalis* trat 2-mal ohne virale Koinfektion auf. An viralen Koinfektionen traten RSV 8-mal, RhV, RhV+AdV, FluA(H1N1) und FluA(H1N1)+HBoV jeweils 1-mal in Erscheinung. *M. catarrhalis* trat 2-mal ohne eine andere bakterielle Koinfektion auf. An bakteriellen Koinfektionen waren 10-mal *Streptokokkus*, 8-mal *Haemophilus*, 2-mal *Staphylococcus*, sowie jeweils 1-mal *Escherichia*, *Mykoplasma* und *Chlamydia* zu verzeichnen. Zu gemischt viral-bakteriellen Koinfektionen siehe folgende Grafik.

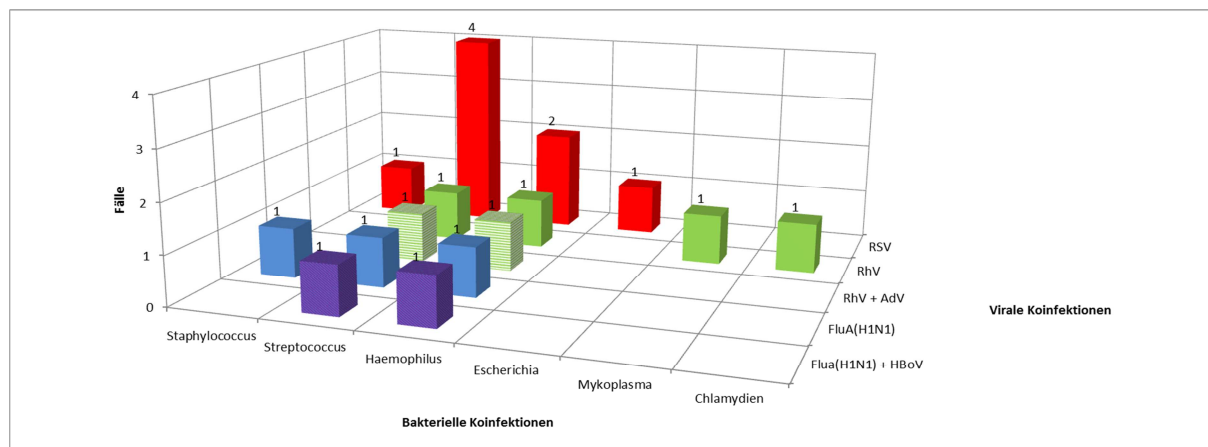


Abb. 30: *M. catarrhalis*, gemischt viral-bakterielle Koinfektionen

Bsp.: Die Kombination RSV / *M. catarrhalis* + *Streptococcus* ist 4-mal aufgetreten.

E. cloacae complex hatte einen Anteil von 7,3 % (12/164) an den bakteriellen Infektionen. *E. cloacae complex* trat kein einziges Mal als Einzelerreger ohne weitere Koinfektionen auf. 3-mal war keine virale Koinfektion festzustellen. Als häufigste virale Koinfektionen traten 4-mal RSV und 3-mal HBoV auf. Außerdem ist zu vermerken, dass *E. cloacae complex* 2-mal als Koinfektion bei viralen Doppelinfektionen auftrat. Als häufigste bakterielle Koinfektionen traten jeweils 3-mal *Streptokokken* und *Klebsiellen* auf.

E. coli hatte einen Anteil von 3,7 % (6/164) an den bakteriellen Infektionen. 1-mal trat er als allein feststellbarer Erreger auf. 3-mal lagen keine viralen Infektionen vor, 2-mal Infektionen mit RSV und 1-mal eine Infektion mit AdV. Ohne jede weitere bakterielle Koinfektion konnte *E. Coli* nur 1-mal nachgewiesen werden, ansonsten wurde *E. coli* jeweils 1-mal zusammen mit *E. cloacae complex*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae* und *A. baumannii complex* nachgewiesen.

Klebsiella hatten insgesamt einen Anteil von 6,1 % (10/164) an den bakteriellen Infektionen. Der auf *K. pneumoniae* entfallende Anteil betrug 3 % (5/164), der von *K. oxytoca* 2,4 % (4/164) und der von *K. ornithinolytica* 0,6 % (1/164). Als häufigste virale Koinfektion trat 4-mal RSV in Erscheinung. Außerdem ist zu vermerken, dass 1-mal *Klebsiella* als Koinfektion bei viralen Doppelinfektionen und 3-mal ohne eine andere bakterielle Koinfektion auftrat. Als häufigste bakteriellen Koinfektionen traten 3-mal Enterobakter auf.

S. marcescens hatte einen Anteil von 2,4 % (4/164) an den bakteriellen Infektionen. Interessanterweise handelte es sich dabei jeweils um dasselbe Kind, welches auf Grund mehrerer ARI-Episoden mehrfach stationär aufgenommen worden war. Einmal wurde nur eine Bakterienkultur, aber kein viraler Nachweis durchgeführt. Dabei war nur *S. marcescens* gefunden worden. Bei den drei anderen ARI Episoden wurden an Erregerkombinationen mit viraler Beteiligung AdV / *S. marcescens* + *P. aeruginosa* und RSV / *S. marcescens* festgestellt sowie ohne virale Beteiligung *S. marcescens* + *H. influenzae* + *P. aeruginosa*. Scheinbar hat *S. marcescens* bei diesem Kind über einen sehr langen Zeitraum von Mai 2011 bis Januar 2012 persistiert.

Proteus mirabilis (*P. mirabilis*) hatte einen Anteil von nur 0,6 % (1/164) an den bakteriellen Infektionen. Er wurde zusammen mit RSV nachgewiesen.

Acinetobacter hatte einen Anteil von 3,7 % (6/164) an den bakteriellen Infektionen. *A. baumannii complex* hatte einen Anteil von 1,8 % (3/164) an den bakteriellen Infektionen. 1-mal trat *A. baumannii complex* als allein feststellbarer bakterieller Erreger ohne andere respiratorische Erreger in Erscheinung. In Kombination mit anderen Erregern wurden HPeV + CoV-OC43 / *A. baumannii complex* + *E. cloacae complex* + *H. parainfluenzae* und AdV / *A. baumannii complex* + *E. coli* nachgewiesen. *A. ursingii* wurde 2-mal in den Erregerkombinationen RSV + CoV-HKU1 / *A. ursingii* + *S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *H. parainfluenzae* und RSV / *A. ursingii* + *E. cloacae complex* vorgefunden. *A. iwoffii* wurde 1-mal in der Erregerkombination *A. iwoffii* + *S. aureus* + *K. oxytoca* nachgewiesen. *Acinetobacter* wurde im Jahr 2011 an der Universitätsklinik Homburg auffällig häufig nachgewiesen. Eine sorgfältige Ursachenerforschung brachte zu Tage, dass eine Besiedlung der Rohrpost vorlag.

Neisseria hatte einen Anteil von 1,2 % (2/164) an den bakteriellen Infektionen. Dabei trat *N. cinerea* 1-mal in der Erregerkombination FluB + RSV / *N. cinerea* und *N. meningitidis* 1-mal in der Erregerkombination AdV / *N. meningitidis* + *E. cloacae complex* + *K. pneumoniae* + *H. sp.* auf.

P. aeruginosa hatte einen Anteil von 1,8 % (3/164) an den bakteriellen Infektionen. Gefunden wurden die Erregerkombinationen RSV + FluA / *P. aeruginosa* + *S. aureus* + *K. oxytoca*, AdV / *P. aeruginosa* + *H. parainfluenzae* und *P. aeruginosa* + *H. influenzae* + *S. marcescens*.

P. monteilii hatte einen Anteil von 0,6 % (1/164) an den bakteriellen Infektionen. Nachgewiesen wurde die Kombination RhV / *P. monteilii*.

Stenotrophomonas hatte einen Anteil von 1,2 % (2/164) an den bakteriellen Infektionen und trat in den Erregerkombinationen HBoV / *S. maltophilia* + *E. cloacae complex* und RhV / *S. aureus* auf.

C. indologenes hatte einen Anteil von 0,6 % (1/164) an den bakteriellen Infektionen und trat alleine auf.

M. pneumoniae hatte einen Anteil von insgesamt 1,8 % (3/164) an den bakteriellen Infektionen in den Erregerkombinationen RSV / *M. pneumoniae* + *H. parainfluenzae*, RhV / *M. pneumoniae* + *S. aureus* + *S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *M. catarrhalis* + *M. pneumoniae* + *C. pneumoniae* und *M. pneumoniae* + *E. cloacae complex* + *E. coli*.

B. cereus hatte einen Anteil von nur 0,6 % (1/164) an den bakteriellen Infektionen. Es konnte keine virale Infektion festgestellt werden, aber eine bakterielle Koinfektion mit *S. pneumoniae*.

C. pneumoniae hatte einen Anteil von nur 0,6 % (1/164) an den bakteriellen Infektionen. Es trat in der Erregerkombination RhV / *C. pneumoniae* + *H. influenzae* + *S. aureus* + *S. pneumoniae* + *M. catarrhalis* + *M. pneumoniae* auf.

Diskussion

Diskussion der Methoden

Erhobene Daten

Die zur Erfüllung von amtlichen Meldepflichten erhobenen Daten der Jahre 2008 bis 2013 von Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren können als zuverlässig und vollständig angesehen werden. Hinsichtlich der gesondert ausgewiesenen Anzahl von RSV Infektionen (siehe Abb. 1) liegen belastbare Zahlen jedoch nur für die Saisons 2010/11, 2011/12 und 2012/13 vor, da erst ab 2010 der systematische Nachweis von RSV Infektionen mittels des Multiplex PCR Verfahrens im Universitätskinderklinikum des Saarlandes eingeführt wurde.

Während der Infektionssaisons 2011/12 und 2012/13 konnte bei fast allen hospitalisierten ARI-Patienten im Alter von 3 bis 48 Monaten das Einverständnis der Erziehungsberechtigten

erlangt werden, so dass diese Patienten nahezu vollständig in die Studie einbezogen werden konnten. Die Patientengruppe kann mithin als repräsentativ für den betrachteten Zeitraum und für den Einzugsbereich der Universitätsklinik des Saarlandes angesehen werden.

Vergleiche mit Daten aus der Literatur

Daten aus der Literatur sind aus vielfältigen Gründen (andere Abgrenzungen von Patientenkollektiven, andere Untergruppenbildungen wie z. B. andere Altersklassen, andere Krankheitssymptome, andere Nachweismethoden für Erreger, andere Zeiträume, Erhebung für andere Fragestellungen, regionale Besonderheiten usw.) nicht vollständig kompatibel mit den in dieser Studie ermittelten Werten.

Immunoassay mit BD Directigen™ EZ RSV

BD Directigen™ EZ RSV soll eine Sensitivität von 93 bis 97 % und eine Spezifität von 90 bis 97 % aufweisen [BD Diagnostics, 2005].

Als „Goldstandard“ bei der Bestimmung viraler Erreger gilt die Multiplex-PCR [Weiß, 2010, S. 287 - 289]. Durch Vergleich der Ergebnisse der Multiplex PCR mit den Ergebnissen des BD Directigen™ EZ RSV kann daher die Güte von BD Directigen™ EZ RSV ermittelt werden (siehe Tab. 3).

Die Sensitivität von BD Directigen™ EZ RSV ($P(T+|RSV+)$, d.h. die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass der Test bei RSV Infektion (RSV+) positiv reagiert (T+)), betrug

$$\text{Sensitivität } P(T+|RSV+) = 77,8 \, \%.$$

BD Directigen™ EZ RSV identifizierte rd. 78 % der tatsächlich mit RSV Infizierten und erkannte in rd. 22 % der Fälle eine tatsächlich vorliegende RSV-Infektion nicht.

Die Spezifität von BD Directigen™ EZ RSV ($P(T-|RSV-)$, d.h. die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass der Test bei nicht RSV Infektion (RSV-) keine Infektion anzeigt (T-), betrug

$$\text{Spezifität } P(T-|RSV-) = 25,0 \, \%.$$

BD Directigen™ EZ RSV erkannte nur in 25 % richtigerweise, dass tatsächlich keine RSV-Infektion vorliegt, lieferte mithin in 75 % der Anwendungen ein falsches positives Ergebnis. Eine Studie aus der RSV-Saison 2002/03 in San Francisco, USA, ergab bei Kindern im Vergleich zum kulturellen viralen Nachweis für das BD Directigen™ EZ eine Sensitivität von 72 % und eine Spezifität von 98 %, wobei BD Directigen™ EZ die geringste Sensitivität unter den vier in den Vergleich einbezogenen Assays aufwies [Ohm-Smith et al., 2004, S. 2997]. Eine andere Studie für die RSV-Saison 2004/05 in Kansas City, USA, ergab im Vergleich zur viralen

Kultur, ergänzt um zusätzliche Aufklärung von Zweifelsfällen durch PCR, eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 94 % [Selvarangan et al., 2008, S.158-159].

Auf Grund dieser Daten sind die Ergebnisse von BD Directigen™ EZ RSV bei der praktischen Anwendung in der Universitätskinderklinik des Saarlandes für die Fragestellungen dieser Studie als nicht zuverlässig genug angesehen worden und wurden nicht weiter verwendet.

Virennachweise mit Multiplex-PCR

Eine Studie aus 2000 [Weigl, Puppe, 2000, S. 342] prophezeite, dass die Multiplex-PCR in Zukunft den Standard für epidemiologische Studien darstellen werde. Als genereller Goldstandard für die Isolation und den Nachweis von respiratorischen Viren galt bis dato ein kultureller Nachweis. Die Vorteile der Multiplex-PCR sind jedoch überzeugend. Das Verfahren ist sicher, da im Gegensatz zu einer Zellkultur nicht mit lebensfähigen Organismen gearbeitet werden muss. Eine PCR liefert schnelle Ergebnisse, wohingegen bei kulturellem Nachweis z. B. RhV 28 Tage benötigt werden. Aufbereitete gereinigte Nukleinsäure kann lange gelagert und für weitere Analysen verwendet werden. Die nötigen Anfangsinvestitionen bedingen zwar hohe Fixkosten, jedoch sind die anschließenden variablen Kosten je Analyse vergleichsweise gering. Bei einigen respiratorischen Viren ist ein kultureller Nachweis zudem problematisch, weil diese besonders empfindlich sind. Bei lediglich kulturellem Nachweis von z. B. RSV ist deshalb von falsch niedrigen RSV-Inzidenzen auszugehen [Weigl, Puppe, 2000, S. 340]. Für die mit FTD Respiratory pathogens 21 nachweisbaren Erreger gibt der Hersteller durch klinische Evaluationen ermittelte Werte für Spezifität = 100 % und Sensitivität = 100 % an [FTD Respiratory pathogens 21, 2012, S. 23]. Eine aktuelle Studie zur Spezifität und Sensitivität von Multiplex RT-PCR Assays für das Produkt Qiagen ResPlex II V2.0 kit kommt im Vergleich zu Monoplex PCR oder Zellkulturen als Referenzstandard zu Werten für die Spezifität von 92,9 bis 100,0 % und abhängig von Erregerart, viraler Last, Extraktionsverfahren, verwendeten Primern, Amplifikationsverfahren zu Sensitivitäten im Bereich von 11,1 bis 73,1 % [Deng et al., 2013, S. 100].

Bakteriennachweise

Bakterienkulturen wurden entsprechend der Vorgaben der aktuellen Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandards (MIQ) angelegt und ausgewertet. In einigen Fällen konnten durch parallel durchgeführte Multiplex PCR Verfahren noch weitere bakterielle

Koinfektionen nachgewiesen werden (siehe Tab. 7). Daher ist davon auszugehen, dass bakterielle Infektionen in unserer Studie mit etwas zu geringen Fallzahlen ausgewiesen werden.

Fallzahlen und statistische Auswertungen

Bestimmte Sachverhalte erlaubten mangels genügender Fallzahlen keine statistisch signifikanten Auswertungen, liefern jedoch interessante Hinweise (siehe z.B. Infektionsreihenfolge bei HBoV). Insbesondere bei geringer Fallzahldichte kann dem Einzelfall in der Pädiatrie eine besondere Bedeutung zukommen [Göbel; Gortner, 2008].

Diskussion der Ergebnisse

Saisonale Schwankungen

Bekanntermaßen gibt es in Ländern mit starken jahreszeitabhängigen Klimawechseln mit den Jahreszeiten gekoppelte saisonale Schwankungen mit hohen Fallzahlen bei ARI im Spätherbst, Winter und Frühjahr (z. B. für Nordost England [Martin et al., 1978, S. 1035-1037], für Huston, Texas [Kim et al., 1973, S. 100]). In einer vom Robert Koch-Institut durchgeführten Studie für Deutschland für die Jahre 1998 bis 2007 zeigen sich solche saisonalen Schwankungen sehr deutlich. Die Infektionssaisons begannen in den Monaten Oktober bis Dezember und endeten im darauf folgenden Jahr in den Monaten April bis Mai. Dabei zeichnete sich die Saison 2001/02 durch ihre außergewöhnlich lange Dauer von 11 Monaten aus (Ende der Infektionssaison erst im August 2002) [Reiche, Schweiger, 2009, S. 1803, 1802]. Saisonale Schwankungen für RSV-Infektionen mittels Differentialgleichungen zu beschreiben, ergaben letztlich keine Klarheit hinsichtlich der treibenden Kräfte für die beobachtete Saisonalität. Außer länderspezifischen klimatischen Faktoren (Niederschlagsmengen, Mindesttemperaturen usw.) könnten länderspezifische soziale Faktoren (Aufenthalt in geschlossenen Räumen während Schlechtwetterperioden, Betreuung in Krippen usw.) eine Rolle spielen [Weber et al., 2001, S. 95-111]. Für einzelne Regionen in Deutschland liegen Untersuchungen vor, die aufzeigen, dass selbst innerhalb Deutschlands das regional unterschiedliche Klima einen beträchtlichen Einfluss hat. Eine am Universitätskinderklinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchgeführte Studie für den Zeitraum von Dezember 1995 bis März 1999 weist z. B. RSV-Infektionssaisons mit Beginn typischerweise im Dezember und Ende im April auf. In dem im Einzugsbereich der Universitätskinderklinik Kiel extrem kalten und nassen Sommer 1998 erstreckte sich die RSV-Saison jedoch atypisch bis in den Juli und die Folgesaison begann schon im September [Weigl, Puppe, 2000, S. 337]. In einer weiteren

Veröffentlichung desselben Autors wird beschrieben, dass von 1997/98 bis 2000/01 eine spät beginnende Saison von einer früh beginnenden Saison im 2-Jahresrhythmus abgelöst wird [Weigl et al., 2001, S. 188].

Die in unserer Studie erhobenen Daten für den Einzugsbereich des Universitätskinderklinikums des Saarlandes bestätigen eine starke saisonale Abhängigkeit, allerdings regional im Saarland verschieden von den Gegebenheiten in Norddeutschland (siehe Abb. 1). Für die Altersgruppe 0 bis 18 Jahre ist anzumerken, dass hinsichtlich der RSV Infektionen belastbare Zahlen nur für die Saisons 2010/11, 2011/12 und 2012/13 vorliegen, da erst ab 2010 der Nachweis von RSV Infektionen systematisch mittels des Multiplex PCR Verfahrens im Universitätskinderklinikum des Saarlandes eingeführt wurde. Bei den ARI-Patienten im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren waren fast die Hälfte aller viraler Virusinfektionen auf RSV-Infektionen zurückzuführen (siehe Abb. 2 u. 3). In dieser Altersgruppe tragen somit die saisonal stark schwankenden RSV-Infektionen in erheblichem Umfang zu den jeweils beobachteten saisonalen Belastungsspitzen bei. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt die Studie der Universitätskinderklinik Kiel, dort betrug der Anteil an RSV-Infektionen rund ein Drittel aller viralen Virusinfektionen [Weigl, Puppe, 2000, S. 338]. Trotz ähnlicher saisonaler Schemata lassen sich von Saison zu Saison erhebliche Unterschiede feststellen. Insbesondere war die RSV-Saison 2012/13 wesentlich aggressiver als die Vorsaison (56,5 % mehr Fälle, längere Dauer).

Einflüsse von Geschlecht und Alter

Höhere Aufnahmezahlen in Krankenhäusern für Jungen als für Mädchen können in bestimmten Weltregionen durch kulturell bedingte höhere Wertschätzung von männlichen gegenüber weiblichen Nachkommen bedingt sein [Nair et al., 2013, S. 1384 u. S. 1385]. Es wird davon berichtet, dass z. B. in West Bengalen, Indien, Jungen eine 4,9-mal höhere Wahrscheinlichkeit als Mädchen haben, frühzeitige medizinische Behandlung zu erhalten [Pandey et al., 2002, Abstract]. Insbesondere junge Mädchen sind von dieser Ungleichbehandlung betroffen [Alam et al., 2009, S. 124]. In Deutschland dürften solche Erklärungen für die beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede - von vereinzelten Ausnahmefällen abgesehen - nicht zutreffen.

Epidemiologische Daten für perinatale Morbidität und Mortalität bestätigen ein wesentlich geringeres Risiko für Mädchen [Pollak, Birnbacher, 2004, S. 447]. Messungen des maximalen Flusses bei funktionaler residualer Kapazität (V_{\max}) ergaben bei Mädchen während der ersten neun Lebensmonate im Durchschnitt 20% höhere V_{\max} -Werte als bei Jungen [Stocks et al.,

1997, S. 1858; Hoo et al., 2002, Abstract]. Die nasale Beatmung mit kontinuierlichem positiven Druck (CPAP) versagt öfter bei Jungen als bei Mädchen [De Jaegere et al., 1992, S. 376]. Alle vorliegenden epidemiologischen Daten belegen schlechtere Risikoprognosen für das männliche Geschlecht hinsichtlich neonataler Lungenerkrankungen und Atemwegsstörungen. Der Vorteil der Mädchen zeigt sich unabhängig vom Geburtsalter schon in einer besseren Lungenfunktion bei Geburt, weniger häufigeren Atemstörungen, geringeren Fallzahlen bei Intubationen und weniger häufigen bronchopulmonalen Dysplasien. Als Ursachen für den Vorteil von Mädchen werden insbesondere durch Östrogen über Östrogenrezeptor ER- β erfolgte Einwirkung auf Wachstumsfaktoren VEGF (vascular-endothelial derived growth factor) und PDGF (platelet derived growth factor) und dadurch vermittelte bessere Lungenreife bei Mädchen und eine unter Östrogeneinfluss bessere Surfactantproteinsynthese diskutiert [Gortner et al., 2013, S. 64 u S. 65]. Auch bezogen auf spezielle Infektionen ergeben sich Vorteile für Mädchen. Die DMS RSV Ped database weist für RSV-Infektionen für die Infektionssaisons 1999 bis 2005 einen Anteil an den behandelten Kindern und Jugendlichen von 58,1 % Jungen gegenüber 41,9 % Mädchen aus [Simon et al., 2008, S. 244]. In einer Studie von 436.434 dänischen Kindern in Kindereinrichtungen im Alter von 0 bis 5 Jahren in den Jahren 1989 bis 2004 bzgl. des Risikos von krankenhausaufenthaltsbedürftigen ARI nach dem Auftreten hospitalisierungsbedürftiger ARI wurde festgestellt, dass das Risiko für die stationäre Aufnahme weiterer Kinder größer war, wenn das erste hospitalisierte Kind ein Junge war [Kamper-Jorgensen et al., 2010, S. 879-881].

Die Daten unserer Studie bestätigen bei ARI-Patienten im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren generell die größere Anfälligkeit der Jungen (siehe Abb. 4). Jungen scheinen insbesondere als Säuglinge im Alter von 3 bis 6 Monaten anfälliger für gravierende Atemwegsinfekte zu sein als Mädchen. Im Alter von 6 bis 12 Monaten liegen die Mädchen dann mit den Jungen gleichauf. Im Alter von 12 bis 48 Monaten treten gravierende Atemwegsinfekte bei Jungen dann wieder wesentlich häufiger als bei Mädchen auf (siehe Abb. 5). Einmal hospitalisiert ergaben sich keine Unterschiede in der Behandlungsdauer von Jungen und Mädchen. Jungen wurden jedoch wesentlich häufiger als Mädchen mehrfach stationär aufgenommen (siehe Abb. 6).

Leukozyten

In der Literatur ist beschrieben, dass es bei bakteriellen Infektionen zu pathologisch erhöhten und bei viralen Infektionen zu pathologisch erniedrigten Leukozytenzahlen kommen

kann [Hahn, 2010, S. 239]. Bei viralen Pneumonien werden bei bakteriellen Erregern zu erwartende Leukozytenzahlen größer als $15 \times 10^3/\mu\text{l}$, hingegen bei viralen Erregern kleiner als $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ angegeben [Ruuskanen et al., 2011, Table 1, S. 1266]. Der in unserer Studie für bakterielle Erreger ermittelte Wert entspricht dieser Angabe, der für virale Erreger liegt nur knapp darüber (siehe Abb. 7). In einer Untersuchung zu diagnostischen Infektionsmarkern wurden 175 Kinder einer Intensivstation in fünf Gruppen nicht-infektiöse Patienten, viral infizierte Patienten, Patienten mit lokalisierten bakteriellen Infektionen, Patienten mit bakterieller Meningitis oder Enzephalitis und Patienten mit septischem Schock eingeteilt. Die durchschnittliche Leukozytenzahl betrug bei nicht Infektiösen $13,7 \times 10^9/\text{l}$, bei viralen Infektionen $5,75 \times 10^9/\text{l}$, bei lokalisierten bakteriellen Infektionen $9,7 \times 10^9/\text{l}$, bei bakterieller Meningitis $18,2 \times 10^9/\text{l}$ und bei septischem Schock $12,1 \times 10^9/\text{l}$. Die Leukozytenwerte der fünf verschiedenen Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant nach Kruskal-Wallis mit $p = 0,39$ [Hatherill et al., 1999, S. 417 - 419]. In einer anderen Studie wurden Leukozytenzahlen aus Sputum Proben von Kindern in Bezug auf virale, bakterielle und viral-bakterielle Koinfektionen ausgewertet. Bei reinen viralen Infektionen lag die durchschnittliche Leukozytenzahl bei $18,6 \times 10^9/\text{l}$, bei rein bakteriellen Infektionen bei $20,1 \times 10^9/\text{l}$ und bei gemischten viralen und bakteriellen Infektionen bei $17,0 \times 10^9/\text{l}$ [Honkinen et al., 2012, Table 3, S. 305]. In den beiden Studien lagen die Leukozytenwerte für reine virale Infektionen und für viral-bakterielle Mischinfektionen wie in unserer Studie dicht beieinander. Eine mögliche Interpretation dieses Ergebnisses wäre, dass die bakterielle Komponente bei virale-bakteriellen Mischinfektionen kaum eine Rolle spielt. Die virale Komponente scheint zu dominieren und unterdrückt die bakterielle Leukozyten Stimulation. Dies ist für eine eventuelle Antibiotikabehandlung von Bedeutung, geringe Leukozytenzahlen schließen bakterielle Koinfektionen nicht aus. ARI führte in unserer Studie bei allen Altersklassen (ausgenommen Jungen von 3 bis 6 Monaten) und unabhängig vom Geschlecht generell zu erhöhten Leukozytenzahlen. Bei Jungen war entgegen der abfallenden Tendenz bei den Referenzwerten sogar eine altersabhängige starke Zunahme der Leukozytenzahlen festzustellen. Bis zum Alter von zwei Jahren weisen Mädchen höhere Leukozytenzahlen als Jungen auf (siehe Tab. 2).

Transkutane Sauerstoffsättigung

Bei gesunden Neugeborenen beträgt der Normwert der arteriellen Sauerstoffversorgung schon zehn Minuten nach der Geburt $\text{tSO}_2 = 91,4 \%$ [Spielmann, 2010, S. 23], nach einer Woche $\text{tSO}_2 = 97,6 \%$ und nach vier Wochen $\text{tSO}_2 = 98,0 \%$ [Poets et al., 1996, zitiert in Spiel-

mann, 2010]. Werte von $tSO_2 < 94,0 \%$ werden als Hypoxämie eingestuft [Simon et al., 2007, S. 1275]. Hypoxämie gilt als wichtiger Prädiktor für den Schweregrad von respiratorischen Erkrankungen [Nair et al., 2013, S. 1386]. Das RKI empfiehlt z. B. bei RSV-assoziierten Apnoen eine stationäre Überwachung [RKI-RSV, 2011, S. 5]. Hypoxämien werden in Entwicklungsländern wegen nicht spezifischer klinischer Vorzeichen und nur limitiertem Vorhandensein von Pulsoxymetern oft übersehen und führen Mangels Sauerstoffbehandlung zu erhöhter Mortalität [Subhi et al., 2009, Abstract]. Bei den ARI-Patienten in unserer Studie war über alle Patienten hinweg ein Durchschnittswert von $tSO_2 = 90,0 \%$ festzustellen, wobei rd. zwei Drittel dieser Patienten innerhalb von 24 Std. nach Aufnahme eine Episode von Hypoxämie durchlitten. tSO_2 -Werte bei Infektionen mit Virennachweis waren hochsignifikant niedriger als bei Infektionen ohne Virennachweis. Jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede für Infektionen mit verschiedenen Viren festgestellt werden (siehe Abb. 8). Während in unserer Studie mit Kindern im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren kein Unterschied für tSO_2 bezüglich des schlechtesten Wertes innerhalb von 24 Std. nach Aufnahme für HBoV-Infizierte versus RSV-Infizierte vermerkt werden konnte, weist eine japanische Studie einen statistisch hochsignifikanten Unterschied bei tSO_2 - allerdings gemessen bei Aufnahme und für Kinder jünger als 2 Jahre – auf (Mittelwerte \pm Standardabweichung für tSO_2 bei 18 HBoV-Infizierten $92,8 \pm 4,8 \%$, bei 99 RSV-Infizierten mit $95,7 \pm 2,9 \%$, $p = 0,0004$ für t-Test) [Moriyama et al., 2010, Statistical Analysis, S. 1092, Tabelle 2, S. 1092]. Die Daten der Studie von Moriyama sind mit den Daten unserer Studie nicht kompatibel. Moriyama misst aktuelle tSO_2 Werte unmittelbar bei Aufnahme für Kinder jünger als 2 Jahre, wir hingegen den niedrigsten tSO_2 Wert innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme für Kinder von 3 Monaten bis 4 Jahren.

Virale, bakterielle und gemischt viral-bakterielle Infektionen

Etwas mehr als die Hälfte der ARI-Patienten litt an viral-bakteriellen Mischinfektionen, die andere Hälfte zu rd. zwei Dritteln an rein viralen und zu rd. einem Drittel an rein bakteriellen Infektionen (siehe Abb. 9).

Virale Infektionen und Koinfektionen

RSV dominiert in unserer Studie bei den viralen Infektionen mit Anteilen von mehr als einem Drittel in Saison 2012/13 bis fast der Hälfte der Virus-Infektionen in Saison 2011/2012 (siehe Tab. 5 und Abb. 11). Eine Studie am Universitätskrankenhaus in Istanbul, Türkei stellte ebenfalls als häufigsten viralen Erreger RSV mit einem Anteil von 32 % fest [Bicer et al., 2013,

S. 3]. Eine Studie am Universitätskinderklinikum und der pädiatrischen Abteilung des städtischen Klinikums Kiel mit ARI-Patienten im Alter von 0 bis 16 Jahren ergab altersabhängig folgende Anteile für RSV an den mit respiratorischen Viren Infizierten: 0 bis 3 Monate 67,1 %, 4 bis 12 Monate 42,2 %, 1 bis 2 Jahre 25,9 %, 2 bis 5 Jahre 19,1 % und 5 bis 16 Jahre 3,2 %. Bis zum Alter von 12 Monaten stellten ARI-Patienten in dieser Studie den weit überwiegenden Anteil an respiratorischen Vireninfektionen, wohingegen danach andere Viren den überwiegenden Anteil zu den Erkrankungen beisteuerten [Weigl, Puppe, 2000, S. 337]. Unsere Beobachtungen bestätigen, dass in der Tat RSV-Infektionen die mit Abstand häufigste Ursache für stationäre Aufnahmen wegen viraler ARI bei Kindern in Säuglings- und Kleinkindalter sind.

Die drei häufigsten Viren RSV, RhV und HBoV waren insgesamt bei etwas mehr als 2/3 aller stationären Aufnahmen wegen viraler ARI festzustellen (siehe Tab. 6). Nur bei diesen Viren konnten nennenswerte Anzahlen von viralen Koinfektionen festgestellt werden.

Dauer der stationären Aufenthalte bei viralen Erkrankungen

Die Dauer des stationären Aufenthaltes in der Klinik kann als ein Indikator für die Schwere der akuten respiratorischen Erkrankung angesehen werden. Die durchschnittlichen stationären Aufenthaltsdauern für Patienten mit Virennachweis und für Patienten ohne Virennachweis unterschieden sich kaum (Abb. 12). Gravierende Abweichungen in den Behandlungsdauern ließen sich jedoch für verschiedene Virentypen feststellen (siehe dazu Ausführungen in Abschnitt „Die einzelnen viralen Erreger“).

Bakterielle Infektionen und Koinfektionen

Bei mehr als zwei Drittel aller ARI-Patienten sind in den Rachenabstrichen Bakterien nachgewiesen worden (siehe Abb. 9). Am häufigsten sind Erreger aus den Gattungen *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* und *Moraxella* beobachtet worden (siehe Tab. 8 u. Abb. 13). Bei diesen vier Gattungen waren auch viele virale Koinfektionen zu vermerken (siehe Ausführungen in Abschnitt „Viral-bakterielle Mischinfektionen“). Allein, ohne Nachweis weiterer bakterieller Koerreger traten nur die Gattungen *Staphylococcus* und *Haemophilus* mit nennenswerten Anzahlen auf (siehe Abb. 14). In fast der Hälfte der Fälle mit positivem Bakteriennachweis wurde mehr als ein Bakterium nachgewiesen (siehe Tab. 7). Anders als Viren, bei denen fast nur Infektionen mit jeweils einem Virus nachzuweisen waren, traten Bakterien somit sehr häufig mit bakteriellen Mehrfachinfektionen in Erscheinung. Während

Viren in unserer Studie zudem maximal als Doppelinfektion in Erscheinung getreten sind, hatten bakterielle Mehrfachinfektionen sogar häufig mehr als nur zwei bakterielle Erreger aufzuweisen. An solchen bakteriellen Mehrfachinfektionen waren besonders häufig *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *H. influenzae* beteiligt (siehe Abb. 14). Anders als bei Viren, scheinen bei bakteriellen Infektionen Effekte aufzutreten, die die Entstehung von Mischinfektionen mit mehr als einem Bakterium begünstigen. Möglicherweise in Frage kommende Ursache hierfür sind synergetische Effekte wie z. B. das bekannte Ammenphänomen durch Hämolysin- und Nicotinamidadenindinukleotid-Produktion (NAD) von *S. aureus* für *Haemophilus* [Kayser et al., 2010, S. 313-314].

Viral-bakterielle Mischinfektionen

Dass respiratorische virale Infektionen oft zu sekundären bakteriellen Superinfektionen führen, ist seit der verheerenden Flu-Pandemie von 1918 wohlbekannt, wobei die dem zugrunde liegenden Mechanismen immer noch weiterer Klärung bedürfen [Peltola, McCullers, 2004, S. 87]. Bei dieser Pandemie und auch bei einigen späteren Flu-Pandemien sollen die meisten Todesfälle auf sekundäre bakterielle Pneumonien zurückzuführen sein [Morens et al., 2008]. In unserer Studie sind in rd. der Hälfte der Fälle viral-bakterielle Mischinfektionen festzustellen, wobei am häufigsten *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. aureus* und *S. pneumoniae* in Kombination mit RSV und RhV gefunden worden sind (siehe Tab. 9 und Abb. 15). In einer vergleichbaren finnischen Studie sind bei ca. einem Drittel aller Kinder mit viraler Pneumonie auch viral-bakterielle Koinfektionen festgestellt worden, wobei am häufigsten das Bakterium *S. pneumoniae* in Erscheinung getreten ist [Ruuskanen et al., 2011, S. 1264, 1269]. In einer anderen finnischen Studie wurden Sputum-Proben von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 15 Jahre von Januar 2006 bis April 2007 ausgewertet. 72 % der Proben enthielten Viren, 91 % der Proben Bakterien und 66 % der Proben wiesen Mischinfektionen aus Viren und Bakterien auf. Die häufigsten Bakterien waren mit 50 % der Fälle *S. pneumoniae*, mit 38 % *H. influenzae* und mit 28 % *M. catarrhalis*. RhV / *S. pneumoniae* war die häufigste gefundene Kombination mit 16 % der Fälle. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass es bei vorliegenden viral-bakteriellen Mischinfektionen häufiger zu Behandlungsversagen kam [Honkinen et al., 2012, S. 300 - 303]. In einer niederländischen Studie konnten statistisch signifikante Assoziationen zwischen RSV / *H. influenzae*, RhV / *S. pneumoniae* und RhV / *H. influenzae* festgestellt werden [van den Bergh et al., 2012, Table 2, S. 5]. Ein schwieriges und kaum lösbares Problem bei Aussagen über viral-bakterielle Mischinfektionen liegt

darin begründet, dass der bloße Nachweis des Vorhandenseins von Erregern und Koerregern noch keinen Beweis für deren ursächliches Wirken oder sogar Zusammenwirken bei den Symptomen der vorliegenden ARI darstellt. Neuere Forschung etabliert die Tatsache, dass auch bei gesunden Kindern hohe Raten von potentiell pathogenen respiratorischen viralen und bakteriellen Erregern zu finden sind [van den Bergh et al., 2012]. Es könnte sich bei einem festgestellten Erreger bzw. Koerreger lediglich um einen harmlosen Besiedler und eben nicht um ein auslösendes Pathogen handeln [Ruuskanen et al., 2011, S. 1265]. Als mögliche Ursachen für bakterielle Superinfektionen werden verschiedene Thesen in der Literatur diskutiert. In Frage kommen z. B. synergistische Mechanismen im Sinne der Zerstörung von respiratorischem Epithel durch respiratorische Viren und dadurch bedingte bessere Anhaftung von Bakterien. Eventuell kommt es auch durch die Virusinfektion zu einer Schwäche des Immunsystems, wodurch bakterielle Superinfektionen begünstigt sind. Wieder eine andere These besagt, dass die Immunantwort auf die virale Infektion eventuell zur vermehrten Expression von Molekülen führt, die von Bakterien als Rezeptoren benutzen werden können. Eine experimentelle Studie zur Rolle von Neuroaminidase (NA) bei Synergieeffekten zwischen Viren und Bakterien stellt fest, dass von Flu produzierte NA Pneumokokken-Rezeptoren auf der Wirtszelle durch Entfernung von Sialinsäuren freilegen, was insbesondere Koinfektionen in der Kombination Flu / *S. pneumoniae* erleichtert. Dieser für Flu und PIV wirksame Mechanismus trifft für andere bedeutsame respiratorische Viren, insbesondere für RSV mangels NA-Aktivität nicht zu [Peltola, McCullers, 2004, S. 87]. Die Ergebnisse unserer Studie und weiterer oben angeführter Studien regen allerdings dazu an, nach vergleichbaren Mechanismen für andere häufig zu beobachtende viral-bakterielle Mischinfektionen wie *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. aureus* und *S. pneumoniae* in Kombination mit RSV und RhV zu suchen.

Die häufigsten viralen Erreger (RSV, RhV, HBoV)

Respiratory Syncytial Virus (RSV)

Die saisonalen Aspekte von RSV-Infektionen sind in den Abschnitten zu „Saisonale Schwankungen“ abgehandelt.

RSV war bei ARI-Patienten im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren des Universitätskinderklinikums des Saarlandes der mit weitem Abstand vorherrschende virale Erregertyp (43,4 %). Auch bei Berücksichtigung der jeweils etwas anderen Inklusions- und Exklusionskriterien

kommen andere Studien zu vergleichbaren Ergebnissen: RSV-Anteile 34 % für stationär aufgenommene Kinder von 0 bis 16 Jahren [Weigl, Puppe, 2000, S. 338], 20,1 % für stationär aufgenommene Kinder unter 2 Jahren [Yoshida et al., 2013, S. 3] sowie 20 - 34 % aller Kinder mit Community Acquired Pneumonien [Ruuskanen et al., 2011, S.1267]. Eine Metaanalyse von neun Studien durch Ruuskanen [Ruuskanen et al., 2011, S. 1267] veranlasste diesen zu der Aussage, dass exakte Zahlen für unterschiedliche respiratorische virale Erreger in diesen Studien schwer miteinander zu vergleichen seien, jedoch RSV in der Tat der häufigste festgestellte virale Erreger ist. Allein schon durch hohe Fallzahlen stellen RSV Infektionen somit eine nicht unerhebliche Belastung des Gesundheitssystems dar. Diese Last wird dadurch erhöht, dass RSV-Infektionen zu längeren stationären Aufenthaltsdauern führen als andere virale respiratorische Infektionen. In unserer Studie lieferte die Aufspaltung der viral erkrankten ARI-Patienten in die Untergruppen „virale Infektionen ohne RSV“ (5,34 Tage Behandlungsdauer) und „virale Infektionen mit RSV“ (7,08 Tage Behandlungsdauer) einen Hinweis, dass RSV wesentlich gravierendere Krankheitsverläufe auslöste (siehe Abb. 16). Eine am Ricardo Gutiérrez Children's Hospital in Buenos Aires für Patienten im Alter von 3 Monaten bis 16 Jahren für das Jahr 2006 durchgeführte Studie kommt beim Vergleich von RSV mit RhV auf eine Differenz von $6,7 - 5,2 = 1,5$ Tagen bei $p = 0,012$ [Maffey et al., 2010, S. 622]. Weiter ist anzumerken, dass bei RSV-Infektionen öfter Fälle zu beobachten waren, die stationäre Aufenthaltsdauern weit über der durchschnittlichen Dauer von 7,08 Tagen aufwiesen (22 Tage, 19 Tage und 18 Tage, siehe Abb. 16).

In rd. einem Drittel der RSV-Infektionen konnte kein anderer respiratorischer Virus und auch keine bakterielle Infektion festgestellt werden. Diese hohe Rate von ARI Fällen, bei denen RSV als einziger Erreger gefunden wurde, unterstützt die gängige These, dass RSV alleine Ursache für schwere symptomatische ARI sein kann.

In unserer Studie für Kinder im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren gingen 17,9 % der RSV-Infektionen mit anderen viralen Koinfektionen einher (Abb. 17). In einer Studie aus Finnland, in der stationär aufgenommene Kinder im Alter von 6 Monaten bis 15 Jahren mit einer community-acquired Pneumonie eingeschlossen waren, lagen bei 40 % der nachgewiesenen RSV-Infektionen virale Koinfektionen vor [Honkinen et al., 2012, S. 302]. Die Häufigkeit von viralen Koinfektionen bei RSV-infizierten jüngeren Kindern ist relativ gering, scheint dann jedoch mit zunehmendem Alter zuzunehmen.

58,9 % der RSV-Infektionen waren von bakteriellen Koinfektionen begleitet (siehe Abb. 18 für bakterielle Koinfektionen bei RSV-Einfachinfektionen und Abb. 19 für RSV mit viralen und bakteriellen Koinfektionen). In unserer Studie wurde jedoch kein Fall mit ausgeprägter Bakteriämie beobachtet. Auch in der Literatur wird das Risiko für RSV infizierte hospitalisierte Kinder an einer schweren sekundären bakteriellen Infektion zu erkranken als gering ausgewiesen. Eine Studie aus dem Jahre 1988 weist eine solche Komplikation für 0,6 % von 352 wegen RSV hospitalisierten Kindern ohne Antibiotikabehandlung aus [Hall et al., 1988, Abstract]. Eine weitere Studie kommt auf einen Anteil von 0,6 % an Patienten mit Bakteriämie von insgesamt 1795 wegen RSV hospitalisierten Kindern [Bloomfield et al., 2004, S. 364]. Von den RSV erkrankten Kindern in unserer Studie waren 60,7 % Jungen und 39,3 % Mädchen. Ergebnisse der DMS RSV Ped Datenbank entsprechen unseren Ergebnissen. Für die RSV-Infektionssaisons 1999 bis 2005 wurde bei den RSV-Infizierten ein Anteil von 58,1 % Jungen gegenüber einem Anteil von 41,9 % Mädchen registriert [Simon et al., 2008, p. 244]. Dies lässt den Schluss zu, dass Jungen in der Altersklasse von 3 Monaten bis 4 Jahren empfindlicher als Mädchen gegenüber RSV-Infektionen sind.

RSV Infektionen können zu schweren Verläufen mit intensivmedizinischer Behandlung und sogar zu Todesfällen führen. Die dadurch verursachten Kosten sind hoch und steigen für hospitalisierte Kinder mit besonderem Risikoprofil nochmals erheblich an [Rietveld et al., 2004, S. 526]. Derzeit steht kein aktiver Impfstoff gegen RSV zur Verfügung. 1960 durchgeführte Impfungen mit Formalin-inaktiviertem RSV-Vakzin führten bei RSV-Reinfektionen zu schweren Erkrankungen (Hospitalisation von 80 % der Geimpften, zwei Todesfälle) [Chin et al., 1969, S.458-459; WHO-ARI, 2009, S. 2 u. 4]. Für Risiko-Kinder besteht die Möglichkeit zur passiven Immunisierung mit Palivizumab, einem humanisierten monoklonalem IgG1 κ Antikörper, der an das A-Epitop des RSV Fusionsprotein bindet und so neutralisierend und fusionsinhibitorisch wirkt [Wu et al., 2008, Abstrakt; Abbott Fachinformation Synagis, 2011, S. 2]. In einer placebokontrollierten Studie für die RSV Saison 1996/97 wurde bei Verabreichung von fünf Injektionen im Abstand von 30 Tagen an Risikokinder (Frühgeborene und Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie) festgestellt, dass von der mit Palivizumab behandelten Gruppe 4,8 % wegen RSV-Infektionen hospitalisiert wurden, während in der Placebogruppe 10,6 % hospitalisiert wurden. Dies entsprach einer absoluten Risikoreduktion von 5,8 % bzw. es mussten 17 Kinder mit Palivizumab behandelt werden, um eine Krankenhausaufnahme wegen RSV zu verhindern [Abbott Fachinformation Synagis, 2011]. Palivizumab

reduzierte signifikant die Aufnahme auf eine Intensivstation. Eine signifikante Erniedrigung des Risikos hinsichtlich des Erfordernisses mechanischer Beatmung oder des Mortalitätsrisikos konnte nicht festgestellt werden [Morris et al., 2009, S. 4]. Für die Jahre 2002 bis 2007 wurden im deutschen Palivizumab-Register, einer prospektiven Anwendungsbeobachtung niedergelassener Kinderärzte zur passiven Immunisierung mit Palivizumab bei 10.686 Kindern insgesamt 49.608 Injektionen dokumentiert. Das Risiko schwerer unerwünschter Ereignisse nach Palivizumab war sehr gering und lag bei 0,2 auf 1.000 Injektionen, am häufigsten traten Hautausschlag oder Dyspnoe auf. Die Rehospitalisierungsrate lag bei 2,5 % [Simon et al., 2011a, S. 292]. Eine Studie von 1999 bis 2005 umfasste Kinder, die eine RSV-Infektion hatten, jedoch aus anderen Gründen mechanisch beatmet werden mussten. In dieser Gruppe war die niedrige Rate an durchgeführten RSV-Prophylaxen bemerkenswert. Lediglich 10 % der Kinder, die laut offiziellen Empfehlungen die Indikation für eine Synagis-Prophylaxe hatten, erhielten eine solche Prophylaxe [von Renesse et al., 2008, S. 160]. Die Behandlung mit Palivizumab ist kostspielig und in Deutschland nur bei Kindern mit hohem oder mittlerem Risiko für RSV-Erkrankungen zugelassen [Therapiehinweis zu Palivizumab, 2008]. Die Ergebnisse diverser Studien (Frühgeborene und Kinder mit BPD [IMPact—RSV-Study-Group, 1998], Kinder mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern [Feldes et al., 2003, 2011; Feldes, Sondheimer, 2007], Kinder mit neurologischen Erkrankungen [Simon et al., 2011b; Wilkesmann, et al., 2007]) sind in der AWMF-Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch RSV zusammengefasst, welche Merkmale für Kinder einer Hochrisikogruppe, die eine Prophylaxe erhalten sollten, und Merkmale für Kinder mit mittlerem Risiko, die eine Prophylaxe erhalten können, benennt [AWMF-LL 048-012, 2012]. Der mit Palivizumab erreichbare Schutz ist relativ. Trotz Compliance mit dem Impfregime kann es zu RSV-Infektionen mit schwerwiegenden Komplikationen kommen [Parnes et al., 2003, S. 487]. Auch in unserer Studie traten RSV-Infektionen trotz Palivizumab Prophylaxe auf. Angesichts der Kosten der Behandlung ist es nicht angezeigt, die Prophylaxe einfach auf alle Monate potentiell erhöhter RSV-Aktivität auszudehnen, wie in einer Pressemitteilung von Abbott Deutschland vorgeschlagen, mit der „Eselsbrücke – alle Monate, in deren Name ein „R“ enthalten ist – also die Monate zwischen September und April“ [Pressemeldung - Abbott Deutschland, 2008]. Für die meisten Infektions-Saisons führt diese Regel zu viel zu langen Prophylaxe-Zeiträumen, im Ausnahmefall können andere Monate betroffen sein und lokale Gegebenheiten bleiben gänzlich unberücksichtigt. Richtigerweise empfiehlt die AWMF-

Leitlinie Anfang und Ende der Prophylaxe der aktuellen epidemiologischen Situation anzupassen. Im Einzugsgebiet des Universitätskinderklinikums des Saarlandes z. B. wäre auf Grund der erhobenen epidemiologischen Daten ein ausreichender Antikörperserumspiegel in der Saison 2011/12 für den Zeitraum von der 3. Februarwoche bis zur letzten Märzwoche 2012 ausreichend gewesen (siehe Abb. 2).

Rhinoviren (RhV)

In unserer Studie waren RhV-Infektionen mit 13,2 % die zweithäufigsten respiratorischen Viren nach RSV (43,4%). In einer vergleichbaren Studie von September 2004 bis August 2005 für Kinder jünger als 5 Jahre, die wegen Pneumonie in Sa Kaeo, Thailand stationär aufgenommen waren, war RhV der häufigste virale Erreger [Fry et al., 2007, S. 1040]. In einer anderen Studie (die eigentlich auf RSV abzielte) über Kinder mit ARI in Vietnam wurden ebenfalls als häufigste virale Erreger RhV nachgewiesen [Yoshida et al., 2013, S. 13]. Bei einer im Nachhinein mit Multiplex PCR durchgeführten Untersuchung von 97 Proben von Kindern mit einer unteren Atemwegsinfektion in einem Krankenhaus in Bad Kreuznach aus dem Zeitraum von 2003 bis 2006, in denen mit bis dato herkömmlichen Nachweisverfahren kein viraler Erreger für eine akute Atemwegsinfektion nachgewiesen werden konnte, wurden in 51 % der Fälle virale respiratorische Erreger diagnostiziert. Von diesen waren 75 % RhV. Von den nachgewiesenen RhV Erregern wiederum entsprachen 73 % einem erst kurz zuvor entdecktem RhV Genotyp aus New York. Fast alle damit infizierten Kinder wiesen schwere ARI mit Bronchitis, Bronchiolitis oder auch Pneumonie auf [Renwick et al., 2007, S. 1755 u. 1756]. Der Prozentsatz von RhV an positiven Virennachweisen hängt davon ab, welche anderen respiratorischen Viren vom jeweiligen Untersuchungsverfahren positiv nachgewiesen werden können. Insofern sind obige Zahlen nicht direkt mit den Zahlen aus unserer Studie und miteinander vergleichbar. Sowohl die Ergebnisse unserer Studie als auch die Zahlen aus der Literatur zeigen, dass RhV nicht nur für gewöhnlichen Schnupfen, sondern auch für schwere ARI mit Krankenhausaufenthalt verantwortlich sein kann (vergl. dazu auch [Jacobs et. al. 2013, S. 136, 154]).

In unserer Studie zeigte sich, dass wesentlich mehr Jungen (82,4 %) als Mädchen (17,6 %) mit RhV-Infektionen hospitalisiert worden waren (siehe Abschnitt Ergebnisse „Rhinoviren“). Im Vergleich zu RSV-Infektionen (60,7 % Jungen) war der Jungenüberschuss noch sehr viel ausgeprägter. Dieser Befund zeigt (noch deutlicher als bei RSV) die geringere Widerstandskraft der Jungen gegenüber viralen respiratorischen Erregern. RhV-Infektionen führen bei Mäd-

chen eher zu banalem Schnupfen, wohingegen Jungen häufiger als Mädchen schwer erkranken und stationär aufgenommen werden müssen.

RhV werden häufig auch in asymptomatischen Individuen nachgewiesen [Ruuskanen et al., 2011, S. 1268]. In unserer Studie war bei 29,4 % der Fälle mit positivem RhV Nachweis kein anderer viraler oder bakterieller Erreger nachweisbar. RhV kann somit als Auslöser von symptomatischen ARI in diesen Fällen angesehen werden. Es wird vermutet, dass Virenlast und Serotypen eine wesentliche Rolle für das Auftreten von symptomatischer ARI spielen [Yoshida et al., 2013, S. 13].

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer bei reinen RhV-Infektionen betrug nur 3,5 Tage und erhöhte sich bei auftretenden Koinfektionen auf 4,3 Tage. Somit waren RhV-Infektionen bei ARI-Patienten im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren des Universitätskinderklinikums des Saarlandes, Homburg, in den Saisons 2011/12 und 2012/13 zwar von den Fallzahlen her die zweithäufigste Ursache für Hospitalisation, stellten jedoch von den Behandlungsdauern her keine starke Belastung dar. In dem Fall der RhV + HBoV Doppelinfektion mit 26 Behandlungstagen (siehe Abb. 20, 21), ist die lange Behandlungsdauer wohl eher auf HBoV und nicht auf RhV zurückzuführen (siehe auch folgende Abschnitte „Humanes Bocavirus“ und „RSV-, RhV- und HBoV-Infektionen im Vergleich“).

Humanes Bocavirus (HBoV)

In unserer Studie waren HBoV mit 10,9 % die dritthäufigsten respiratorischen Viren nach RSV (43,4 %) und RhV (13,2 %). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Studie für Kinder jünger als 5 Jahre, die wegen Pneumonie in Sa Kaeo, Thailand stationär aufgenommen waren. Auch dort war HBoV der dritthäufigste virale Erreger nach RhV und RSV [Fry et al., 2007, S. 1040]. In unserer Studie stellten Jungen 71,4 % und Mädchen 28,6 % der HBoV-infizierten Kinder. Damit war der Jungenüberschuss bei HBoV deutlich höher als der Jungenüberschuss bei RSV (60,7 %), aber auch deutlich niedriger als der Jungenüberschuss bei RhV (82,4 %). Bei HBoV zeigt sich ebenfalls die geringere Widerstandskraft von Jungen gegenüber viralen respiratorischen Erregern.

Ein hoher Anteil (85,7 %) der HBoV-Infektionen gingen in unserer Studie mit anderen viralen oder bakteriellen Koinfektionen einher und nur bei rd. ein Sechstel der HBoV-Infektionen ließen sich keine anderen respiratorischen Viren oder Bakterien nachweisen. Solche auch in anderen Studien belegten geringen Raten von HBoV als allein nachweisbarem Erreger geben bis heute zu Zweifeln Anlass, ob HBoV tatsächlich ein eigenständiges Pathogen darstellt

[Zhao et al., 2013, S.1]. Die in unserer Studie belegten Fälle, bei denen nur HBoV als möglicher Erreger festgestellt werden konnte, deuten jedoch darauf hin, dass HBoV die einzige zugrundeliegende Ursache für die beobachtete symptomatische ARI war. Natürlich kann ein Versagen der Analysemethoden nicht gänzlich ausgeschlossen werden und auch nicht die Möglichkeit, dass die Symptome durch einen bislang unbekannten Erreger ausgelöst worden sind.

Unsere Studie unterstützt die These, dass HBoV-Infektionen in hohem Maße mit Koinfektionen durch andere respiratorische Viren einhergehen. Die in unserer Studie bei HBoV beobachtete hohe virale Koinfektionsrate von 42,9 % (siehe Abb. 22) passt zu anderen veröffentlichten Daten. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,79$ für zweiseitigen exakten Binomialtest) zu einer viralen Koinfektionsrate von 49 % bei HBoV aus einer Studie über Kinder in Shanghai, China, für die Jahre 2009 bis 2011. Das Alter dieser Kinder wird mit Median 24 Monate und Interquartile 12 Monate bzw. 42 Monate angegeben, unterscheidet sich also nicht sehr von unserer Altersgruppe [Zhao et al., 2013, Table 1, S. 2, 3]. Weitere Studien für die Jahre 2007 bis 2010 berichten von ähnlich hohen viralen Koinfektionsraten: 41,2 % Tokio, Japan, Kinder im Alter bis zu 2 Jahren [Moriyama et al., 2010, Table 1, S. 1089], 59 % Jinan, China, Kinder mit Medianalter 3 Jahre [Lu et al., 2013], und sogar 95 % Porto Alegre, Brasilien Kinder im Alter von 1 bis 24 Monaten [do Amaral et al., 2012, Table 1, S. 5]. Eine der ersten prospektiven Studien zum Zeitraum November 2005 bis Mai 2006 für hospitalisierte Patienten jünger als 18 Jahre in der Universitätskinderklinik Bonn konnte insgesamt 11 HBoV-Infektionen feststellen, wovon 7 keine viralen Koinfektionen aufwiesen [Völz et al., 2007, S. 231]. Daten über bakterielle Koinfektionen wurden nicht gesammelt. In dieser frühen Studie lag die virale Koinfektionsrate bei 36,4 % und somit erheblich niedriger als in späteren Studien. Zur damaligen Zeit war jedoch das Multiplex-PCR Verfahren noch nicht verfügbar. Die Viren wurden u. a. mit Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) für CoV, MPV und HBoV oder auch mit Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) für HBoV, RSV und Flu diagnostiziert, daher war nur ein Teil der heute vom Multiplex-Verfahren nachweisbaren Erreger abgedeckt. Die niedrigen festgestellten Koinfektionsraten in dieser frühen Studie sind somit leicht erklärbar durch die inzwischen wesentlich verbesserte virale Nachweismethode mit Multiplex-PCR. Somit ist die These, dass HBoV mit hohen viralen Koinfektionsraten einhergeht, wohl begründet.

Unsere Studie weist bei rd. zwei Drittel (64,3 %) der beobachteten viralen HBoV-Infektionen auch bakterielle Koerreger nach (siehe Abb. 23). Studien, die sich mit gemischten viralen und bakteriellen respiratorischen Infektionen beschäftigen, sind selten. In einer Studie über Kinder (76 Kinder) im Alter von 6 Monaten bis 15 Jahren, die auf Grund einer Community-acquired Pneumonie stationär im Universitätskinderkrankenhaus Turku, Finnland, im Zeitraum von Januar 2006 bis April 2007 aufgenommen worden waren, wurden Sputum-Proben systematisch im Hinblick auf virale und bakterielle Erreger analysiert. Es wurden 18,4 % (14/76) HBoV-Infizierte gefunden. Von diesen HBoV-Infizierten wiesen 78,5 % virale respiratorische Koinfektionen auf und 85,7 % wiesen bakterielle Koerreger auf [Honkinen et al., 2012, S. 302 und Table 2, S. 304]. Diese Resultate passen zu unserem Ergebnis, dass HBoV Infektionen nicht nur mit respiratorischen viralen Koinfektionen sondern - sogar mit noch höheren Anteilen - mit bakteriellen Koinfektionen assoziiert sind.

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer gemittelt über alle HBoV-Infektionen ungeachtet damit verbundener anderer viraler oder bakterieller Koinfektionen (ohne den Fall eines Kindes, dass entgegen ärztlichem Rat am zweiten Behandlungstag entlassen wurde) betrug 12 Tage. Der Durchschnitt wurde bei HBoV-Infizierten durch schwere Krankheitsverläufe in die Höhe getrieben (siehe Abb. 22 u. 24).

Die Fallzahlen für HBoV, die in den bisher erschienen Studien ausgewertet werden konnten, sind eher gering. In der aktuellen Literatur kommen Fallzahlen von 11 [Völz et al., 2007], 34 [Moriyama et al., 2010], 60 [do Amaral et al., 2012], 14 [Honkinen et al., 2012] und 39 [Zhao et al., 2013] vor. In unserer Studie wurden 14 HBoV Infektionen gefunden. Diese Fallzahlen reichen kaum für gesicherte statistisch signifikante Aussagen. Dennoch legen die wenigen gut dokumentierten Fälle in unserer Studie, bei denen die Besiedlungsreihenfolge mit respiratorischen viralen und bakteriellen Erregern auf einer Zeitlinie dokumentiert werden konnten, die These nahe, dass bei HBoV der vielfach beschriebene Mechanismus, dass virale respiratorische Infektionen bakterielle Superinfektionen nach sich ziehen, in umgekehrter Reihenfolge wirksam zu sein scheint. Vorhergehende bakterielle oder virale Infektionen scheinen den Weg für schwere symptomatische HBoV-Infektionen zu bereiten. CT-Werte > 35 in diesen Fällen scheinen auf nosokomiale Infektionen hinzudeuten. Es kann hier nur spekuliert werden, ob vielleicht bei HBoV ein ähnlicher Vorgang wie bei FluA für dieses Verhalten ursächlich sein könnte. Bei FluA sorgt Hämagglutinin (H) für die Anheftung des Virus an die Wirtszelle, muss dafür aber teilweise zuvor enzymatisch gespalten werden, was insbesonde-

re durch Koinfektionen mit Proteasen produzierenden Staphylokokken und Streptokokken begünstigt werden kann [Herold, 2012, S. 850]. Zu nosokomialen Infektionen ist anzumerken, dass in der aktuellen zweiten nationalen Prävalenzstudie für Deutschland zum Thema nosokomiale Infektionen und Antibiotika-Anwendung untere Atemwegsinfektionen als dritthäufigste nosokomiale Infektion mit einer Prävalenz von 1,17 %, nach postoperativen Wundinfektionen mit 1,31 % und Harnwegsinfektionen mit 1,26 % aufgeführt werden [Behnke et al., 2013, Tabelle 3, S. 3]. Die Prävalenz nosokomialer Infektionen speziell in der Pädiatrie wird mit 0,79 % angegeben und weiter festgestellt, dass nosokomiale Infektionen in der Pädiatrie am seltensten im Vergleich zu allen anderen Fachrichtungen auftreten (Prävalenz über alle Fachrichtungen 5,08 %) [Behnke et al., 2013, Tabelle 2, S. 3]. Die in unserer Studie beobachteten Fälle stellen somit seltene Ereignisse dar. In der Literatur wird mehrfach die Feststellung getroffen, dass die Pathogenität von HBoV bei respiratorischen Atemwegserkrankungen wegen der hohen Inzidenz von Koinfektionen mit anderen respiratorischen Viren immer noch umstritten ist (so noch ganz aktuell [Zhao et al., 2013, S. 1]). Wenn unsere These, dass andere respiratorische Infektionen den Weg für nachfolgende symptomatische HBoV Infektionen bahnen, bestätigt werden kann, lässt sich diese Feststellung in einen plausiblen Ursache-Wirkungszusammenhang stellen. Mit der beobachteten hohen Zahl an Koinfektionen bei HBoV ist zu rechnen, wenn solche Koinfektionen erst die Voraussetzung für eine folgende schwere symptomatische HBoV-Infektion schaffen.

Insgesamt ergeben die Ergebnisse unserer Studie zu HBoV und deren kritische und vorsichtige Würdigung im Hinblick auf bisher in der Literatur veröffentlichte Daten zu folgenden Thesen Anlass:

- HBoV ist pathogen und kann schwere ARI auslösen
- HBoV tritt oft mit viralen oder bakteriellen Koinfektionen auf
- Vorangehende respiratorische virale oder bakterielle Infektionen scheinen HBoV zu begünstigen

Diese Thesen könnten durch Studien an größeren Patientenkollektiven von HBoV-Infizierten erhärtet werden. Die für die Infektionssaisons 2011/12 und 2012/13 zusammengekommene relativ kleine Fallzahl am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, legt nahe, eine Multicenter-Studie aufzulegen, um in vertretbarer Zeit hinreichend hohe Fallzahlen zu erreichen. Zukünftige Meta-Analysen erscheinen ebenfalls aussichtsreich. Derzeit liegen in dieser Hinsicht allerdings noch relativ wenige Studien mit Fallzahlen von jeweils nur 11 bis 60 Fällen

vor, die ausgewertet werden könnten. Für anspruchsvolle differenzierte statistische Analysen fehlt noch der notwendige Input. Hinzu kommt die Meta-Analysen innewohnende Schwierigkeit, dass einzelne Studien auf bestimmte, durchaus verschiedene Fragestellungen ausgerichtet sind, was u. a. zu sehr unterschiedlichen Abgrenzungen der jeweils betrachteten Patientenkollektive und erhobenen Parameter führt und so eine Zusammenführung der Daten erschwert.

RSV-, RhV- und HBoV-Infektionen im Vergleich

Ein Vergleich der durchschnittlichen stationären Aufenthaltsdauern für die mit den drei häufigsten viralen Erregern Infizierten zeigt einen deutlichen Anstieg von RhV (5,7 Tage) über RSV (7,7 Tage) zu HBoV (11,3 Tage). In diesen Durchschnittswerten sind jedoch Doppelinfektionen mit den jeweils anderen viralen Erregern enthalten (siehe Abb. 17, 20 und 22). Insbesondere HBoV tritt nur sehr selten ohne Koinfektionen auf, was die Beurteilung des Einflusses von „nur“ HBoV auf die Behandlungsdauer erheblich erschwert. Ein Vergleich der durchschnittlichen stationären Aufenthaltsdauern von Untergruppen der RhV-, RSV- und HBoV-Infizierten, bei denen jeweils Infizierte mit einem der Erreger ausgesondert wurden (z. B. „HBoV ohne RSV“, d.h. HBoV-Infizierte ohne HBoV / RSV Doppelinfektionen) zeigen deutliche längere Behandlungsdauern für die Untergruppen mit HBoV-Infektionen: RhV ohne HBoV (4,4 Tage) gegenüber HBoV ohne RhV (10,2 Tage) und RSV ohne HBoV (7,5 Tage) gegenüber HBoV ohne RSV (10,8 Tage) (siehe Abb. 25). Somit führen Infektionen mit Beteiligung von HBoV im Vergleich zu RSV und RhV zu wesentlich längeren stationären Aufenthalten.

Viren mit geringeren Fallzahlen (AdV, Flu PIV, CoV, MPV, HPeV, EV)

AdV war in unserer Studie der vierthäufigste Virus (8,5 %) nach RSV, RhV und HBoV. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt eine Studie der Universitätskinderklinik Kiel. Dort betrug der Anteil an AdV-Infektionen 7,7 % aller Fälle mit positivem Virennachweis [Weigl, Puppe, 2000, S. 338]. In unserer Studie sind keine AdV-Infektionen ohne begleitende Koinfektionen beobachtet worden. Dies stimmt ebenfalls mit den Ergebnissen der Studie der Universitätskinderklinik Kiel überein und kann wie dort ausgeführt, dadurch erklärt werden, dass AdV über einen langen Zeitraum persistiert. Selbst nach Abklingen auf AdV zurückzuführender symptomatischer ARI wird AdV bei einer folgenden von anderen Erregern ausgelösten ARI immer noch als Koerreger nachgewiesen. Der Einfluss von AdV bei akuter symptomatischer ARI wird deshalb häufig überbewertet [Weigl, Puppe, 2000, S. 341]. Sehr auffällig waren entgegen

den sonst bei RSV, RhV und HBoV beobachteten Verhältnissen der Geschlechter bei AdV deutlich mehr Mädchen 72,7 % als Jungen 27,3 % infiziert. Wegen des auf Grund geringer Fallzahl weiten Konfidenzintervalls von [39 % - 94 %] ist diese Aussage jedoch nicht statistisch abgesichert und es bleibt unklar, auf welche Ursachen diese Beobachtung zurückgeführt werden könnte. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer liegt bei AdV-Patienten mit 5,5 Tagen höher als bei RhV-Patienten mit 4,3 Tagen, aber deutlich niedriger als bei RSV-Patienten mit 7,1 Tagen oder bei HBoV-Patienten mit 12,00 Tagen (jeweils ohne Sonderfälle).

Flu-Epidemien sind zu recht sehr gefürchtet. In den Saisons 2011/12 und 2012/13 spielte Flu mit 11,6 % der positiven Virennachweise im Kinderklinikum des Saarlandes, Homburg, jedoch keine maßgebliche Rolle. Das Auftreten von 3 FluA-Infektionen in der Saison 2011/12 und von 7 FluA(H1N1) sowie 5 FluB-Infektionen in der Saison 2012/13 passt in das bekannte Muster, dass einzelne neu entstehende Virusvarianten eine Infektionskette auslösen [Hof, Dörries, 2009, S. 220]. Die beobachteten Behandlungsdauern sprechen dafür, dass in diesen Saisons keine besonders aggressiven Varianten durch Antigen-Shift und -Drift oder Reassortment aufgetreten sind. Die Beobachtungen stehen nicht im Widerspruch zu der bekannten Tatsache, dass Flu-Epidemien nur im Abstand von 2 bis 3 Jahren, Flu-Pandemien nur im Abstand von 20 bis 30 Jahren auftreten [Hof, Dörries, 2009, S. 220]. In unserer Studie waren etwas mehr Mädchen (53,3 %) als Jungen (46,7 %) mit Flu infiziert. Andere Studien weisen in der Regel etwas höhere Anteile von Jungen auf: Jungen 55,8 % [Randolph et al., 2011, S. 1452], Jungen 58 % [Stein et al., 2010, S. 1016]. Nach der Schweinegrippe-Pandemie von 2009 hat das RKI zusammen mit der Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) von August 2009 bis Juli 2011 schwere intensivstationspflichtige Flu-Infektionen systematisch erfasst. Es wurden 167 Fälle registriert, selbst nach Abklingen der Pandemie waren also noch nennenswerte Infektionszahlen für FluA(H1N1) festzustellen. Interessanterweise war in dieser Erhebung der Anteil an Mädchen mit 63 % besonders hoch. [ESPED-Jahresbericht, 2011, S. 36 u. S. 37]. Die in diesen Studien nachgewiesenen Prozentsätze für den Anteil an Jungen liegen jedoch alle innerhalb des für unsere Studie errechneten zweiseitigen 95 % Konfidenzintervalls mit exakter Binomialverteilung von [21,3 % – 73,4 %]. Somit ist die von uns festgestellte Abweichung nicht statistisch signifikant. Unsere Feststellungen lassen keinen Zweifel an der Pathogenität von Flu, denn in 7 Fällen war Flu der einzige nachzuweisende respiratorische Erreger, der für die symptomatische ARI in Frage kom-

men konnte. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer für Flu war abhängig vom Subtyp und betrug ungeachtet aller dabei aufgetretenen Koinfektionen für FluA(H1N1) 5,29 Tage, für FluB 8,40 Tage sowie für FluA 3,33 Tage. Die lange durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer bei FluB scheint aber wesentlich durch zwei Koinfektionen mit RSV bewirkt worden zu sein. Ohne diese beiden Koinfektionen betrug die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer bei FluB 7,7 Tage.

Alle anderen festgestellten viralen respiratorischen Erreger traten in unserer Studie in so geringen Anzahlen auf, dass dazu keine weiteren Ausführungen gemacht werden können.

Die häufigsten bakteriellen Erreger (*Staphylokokkus*, *Streptokokkus*, *Haemophilus*)

Staphylokokkus*, insbesondere *S. aureus

Staphylokokken ordnen sich haufen- bzw. traubenartig an, sind unbeweglich, Katalase-positiv und fakultativ anaerob. Das hervorgerufene Krankheitsbild ist abhängig von Enzymen und Toxinen wie z. B. Hämolysin, Exfoliatin oder Enterotoxin. Es gibt 65 Spezies und Subspezies [Kayser et al., 2010, S. 245]. *S. aureus* ist insbesondere für invasive Infektionen (Sinusitis, Otitis media, Pneumonie, Sepsis, etc.), Toxikosen (z. B. Lebensmittelintoxikationen) oder auch Mischformen (z. B. bullöses Impetigo) verantwortlich. Er gilt als eine der wichtigsten Spezies in der Humanmedizin. In unserer Studie war bei rd. jeder sechsten bakteriellen Infektion *S. aureus* beteiligt und damit der am häufigsten nachgewiesene bakterielle Erreger. *S. aureus* ist bei bis zu 70 % des Krankenhauspersonals in den Schleimhäuten als Besiedler nachweisbar. Da *S. aureus* häufig als Besiedler im Nasen-Rachenraum auftritt [Kayser et al., 2010, S. 233 u S. 245, Herold, 2012, S. 372], ist die klinische Relevanz der in unserer Studie gemachten Beobachtungen schwer einzuordnen. Eine Besiedlung im Nasen-Rachenraum lässt sich kaum von einer Infektion unterscheiden. *S. aureus* trat in unserer Studie sehr selten allein als Pathogen in Erscheinung (nur 2-mal). Als Koerreger bei viralen respiratorischen Infektionen trat er hingegen sehr häufig in Erscheinung (20-mal) und war dabei unter allen bakteriellen Erregern derjenige, der als häufigster allein ohne weitere andere bakterielle Koinfektionen nachgewiesen wurde (14-mal). Wenn weitere zusätzliche bakterielle Erreger neben *S. aureus* nachweisbar waren, dann handelte es sich meist um *Haemophilus* (8-mal) oder *Streptokokkus* (7-mal) (siehe Abb. 26). Es ist bekannt, dass bei der Kultivierung von *Haemophilus* die Wachstumsstoffe Hämin und NAD zugefügt werden müssen. *S. aureus* produziert NAD und scheidet Hämolysin aus, wodurch es zum Wuchs von Haemophilen auf Blutagar in

direkter Nachbarschaft kommen kann, was man als Satelliten- bzw. Ammenphänomen bezeichnet [Kayser et al., 2010, S. 313-314]. Dies erklärt, warum *S. aureus* in unserer Studie in vivo gehäuft in Kombination mit Haemophilen aufgefunden wurde. Ein ähnlicher Mechanismus könnte für das gehäufte Auftreten vom Haemophilen mit *S. pneumoniae* wirksam sein. Besondere Probleme bereitet methicillinresistenter *S. aureus* (MRSA). Es handelt sich um Staphylokokken, die Pencillin-Binde-Protein (PBP-2a) synthetisieren und dadurch eine geringe Affinität zu Betalactam-Antibiotika aufweisen. Heutzutage werden neben Krankenhaus assoziierten (health care associated MRSA (HCA-MRSA)) auch Praxis assoziierte (community-acquired MRSA (CA-MRSA)) Fälle beobachtet [Kayser et al., 2010, S.249]. MRSA trat in unserer Studie jedoch nur 2-mal auf. *Koagulase negative Staphylokokken* (KNS) traten in unserer Studie nur einmal auf.

Streptokokkus, insbesondere S. pneumoniae

Streptokokken ordnen sich in Kettenform oder als Pärchen (Diplokokken) an. Sie sind Katalase-negativ. Streptokokken werden an Hand ihrer Hämolyseeigenschaften in α -, β - oder γ -hämolytisch und an Hand in der Zellwand vorkommender Kohlenhydrate bzw. Antigenitätseigenschaften gemäß der Lancefield-Gruppierung in die Antigentypen A bis V eingeteilt [Kayser et al.; 2010, S. 250]. Die Inzidenz invasiver Pneumokokken-Infektionen liegt bei etwa 14 Fällen pro 100.000, wovon rd. 10 % tödlich verlaufen. Geschätzt sterben weltweit jährlich rd. 1 Mio. Kinder unter 5 Jahren an invasiven Pneumokokken-Erkrankungen [Babouee et al., 2011, 265 u. S. 266]. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Oft werden Infektionen aber auch endogen ausgelöst, da die Pneumokokken als Besiedler in der Mundhöhle gesunder Erwachsener zu finden sind und dann bei Abwehrschwäche zu Erkrankungen führen. Es gibt drei Impfstoffe, von denen heute nur der 13-valente Konjugatimpfstoff bei Kindern eingesetzt wird. Seine Abdeckung liegt geschätzt bei bis zu ca. 80 % [Babouee et al., 2011, S. 266; Kayser et al., 2010, S. 257]. Ausgestandene akute, invasive Streptokokken-Infektionen können durch Folgekrankheiten, wie z. B. die Poststreptokokken-Glomerulonephritis oder als rheumatisches Fieber wieder in Erscheinung treten [Kayser et al., 2010, S. 255]. *S. pneumoniae* gehört zu den α -hämolisierenden Streptokokken [Kayser et al, 2010, S. 252]. Von *S. pneumoniae* sind über 40 Serogruppen und insgesamt etwa 90 verschiedene Kapsel-Polysaccharid-Typen bekannt. Bestimmte Serotypen sind bis zu 60-mal häufiger mit invasiven Pneumokokken Erkrankungen assoziiert, als andere Serotypen, welche insbesondere bei symptomfreien Trägern gefunden werden [Babouee et al., 2011,

S. 265]. *S. pneumoniae* ist der häufigste Erreger bei ambulant erworbenen Pneumonien, bei Meningitis sowie bei Bakteriämien. Bei Kindern ist *S. pneumoniae* Hauptverursacher von akuter Otitis media und Sinusitis [Babouee et al., 2011, S. 265; Herold, 2012, S. 372]. In unserer Studie trat *S. pneumoniae* bei rd. jeder achten bakteriellen Infektion und damit als dritthäufigster bakterieller Erreger in Erscheinung. *S. pneumoniae* wurde in unserer Studie in keinem einzigen Fall als alleiniges Pathogen beobachtet. Bei viralen respiratorischen Infektionen trat *S. pneumoniae* als Koerreger weniger häufig als *S. aureus* in Erscheinung. *S. pneumoniae* war unter allen bakteriellen Erregern derjenige, der am häufigsten mit bakteriellen Koerregern einherging. Bei den neben *S. pneumoniae* nachweisbaren bakteriellen Koerregern handelte es sich meist um *Haemophilus* (15 Fälle), *Moraxella* (10 Fälle) und *Streptokokkus* (7 Fälle). Da *S. pneumoniae* häufig als Besiedler im Nasen-Rachenraum auftritt [Kayser et al., 2010, S. 233 u S. 245, Herold, 2012, S. 372], und *S. pneumoniae* ausnahmslos von Koinfektionen begleitet war, ist die klinische Relevanz der in unserer Studie gemachten Beobachtungen noch schwerer als bei *S. aureus* einzuordnen. Erst recht bei gegen *S. pneumoniae* geimpften Kindern ist eine Besiedlung im Nasenrachenraum oftmals diagnostisch nicht klar einschätzbar. Ein definitiver Nachweis für eine invasive Pneumokokken-Infektion kann nur durch die Isolation von *S. pneumoniae* aus normalerweise sterilen Proben, also Blut und Liquor, nicht aber aus dem Sputum, geführt werden [Babouee et al., 2011, S. 265]. Unklar ist, welche Wirkungsmechanismen dazu führen, dass *S. aureus* vorwiegend als Koerreger respiratorischer viraler ARI, *S. pneumoniae* hingegen vorwiegend als Koerreger respiratorischer bakterieller ARI auftritt. Das Ammenphänomen [Kayser et al., 2010, S. 313-314] erklärt, warum *S. aureus* in unserer Studie in vivo gehäuft in Kombination mit *Haemophilen* aufgefunden wurde. Ein ähnlicher Mechanismus könnte für das gehäufte Auftreten vom *Haemophilen* mit *S. pneumoniae* wirksam sein. *S. constellatus*, *S. dysgalactiae*, *S. agalactiae* und *S. pyogenes* traten in unserer Studie nur sehr vereinzelt auf.

Haemophilus*, insbesondere *H. influenzae* und *H. parainfluenzae

Die Gattung *Haemophilus* gehört zur Familie der Pasteurellaceae. Es handelt sich um unbewegliche, bekapselte und unbekapselte gramnegative Stäbchen. An Hand der Kapselpolysaccharide werden bekapselte *Haemophilen* in Serovare von a bis f unterteilt. Die Kapsel schützt die Erreger vor Phagozytose. Bei *H. influenzae* handelt es sich in den meisten Fällen um unbekapselte, wenig virulente Erreger, deren einziges bekanntes Erregerreservoir der Mensch ist [Kayser et al., 2010, S. 313-314]. *H. influenzae* besiedelt zu 30 % bis 50 % die

Schleimhäute Gesunder. *H. influenzae Typ B (Hib)* verursacht die meisten Infektionen beim Menschen und löst vor allem Infektionen der oberen und tiefen Atemwege hervor und kann bei Kleinkindern zu invasiven Infektionen wie z. B. Meningitis oder Sepsis führen. Nach Einführung der Schutzimpfung gegen *Hib* haben schwere invasive Infektionen auf ca. ein Zehntel abgenommen [Kayser et al., 2010, S. 314]. *H. parainfluenzae* wird seit 1988 als Pathogen für verschiedene Erkrankungen bei Kindern angesehen. Insbesondere werden Endokarditis, Meningitis und lokalisierte Abszesse mit *H. parainfluenzae* in Verbindung gebracht. Schon seit 1988 sind antibiotika-resistente Stämme bekannt [Black et al., 1988, Abstrakt]. In einer Studie über *Haemophilus* mit nasopharyngealem Material von 130 stationär behandelten Kindern im Alter von 0 bis 7 Jahren wurde 137-mal *Haemophilus* gefunden, daran hatte *H. influenzae* einen Anteil von 49 %, gefolgt von *H. parainfluenzae*, *H. haemolyticus* und *H. parahaemolyticus*. [Mogens et al., 1972, Abstrakt]. Auch in unserer Studie wurden überwiegend *H. influenzae* (14 % Anteil an allen bakteriellen Erregern), gefolgt von *H. parainfluenzae* (6,7 %) gefunden, während andere *Haemophilus*-Arten kaum in Erscheinung traten. Bei bakteriellen Einfachinfektionen war *Haemophilus* nach *S. aureus* am häufigsten mit insgesamt 20 % vertreten, wobei auf *H. parainfluenzae* 10,9 % und auf *H. influenzae* 9,1 % entfielen. Es waren bakterielle Koinfektionen mit fast allen nachgewiesenen Bakterien festzustellen (siehe Abb. 28 u. 29). Die häufigsten bakteriellen Koinfektionen traten zusammen mit grampositiven Kokken (16-mal mit Streptokokken, 9-mal mit Staphylokokken) auf. Die Kombination *Haemophilus* / *Moraxella* trat 9-mal auf. Hinsichtlich möglicher Begünstigung von Koinfektionen durch das Ammenphänomen siehe die vorherigen Ausführungen (in Abschnitt „*Staphylokokkus*, insbesondere *S. aureus*“).

Bakterien mit geringeren Fallzahlen (*Moraxella*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Chryseobacterium*, *Mykoplasma*, *Bacillus*, *Chlamydia*)

Die beobachteten Fallzahlen für die oben aufgeführten Bakterien nehmen von *Moraxella*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella* mit 14 bis 10 beobachteten Infektionen rasch bis zum nur noch einmaligem Auftreten ab. *M. catarrhalis* wird in der Literatur als wenig virulent beschrieben, tritt in unserer Studie jedoch mehrfach als allein nachweisbarer Erreger auf. Von daher ist *M. catarrhalis* durchaus als Verursacher symptomatischer ARI einzustufen. Interessanterweise konnte in einem Einzelfall von *S. marcescens* dokumentiert werden, dass dieser Erreger wohl über einen Zeitraum von mindestens 9 Monaten persistiert hat. Die Be-

obachtung, dass eine akute Infektion mit *C. pneumoniae* bei den 164 nachgewiesenen bakteriellen Infektionen nur einmal aufgetreten ist, passt zu der in der Literatur beschriebenen Feststellung, dass Kleinkinder unter 5 Jahren kaum von *C. pneumoniae* Infektionen betroffen sind [Kuo et al., 1995, S. 454].

Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

Stationäre Aufnahmen wegen ARI-Infektionen zeigen ausgeprägte saisonale Verläufe. Für Kinder im Alter von 3 Monaten bis 4 Jahren werden diese hauptsächlich durch das Auftreten von RSV bestimmt. Für Risikopatienten kann die ausgesprochene Saisonalität des Auftretens von RSV genutzt werden, die sehr kostenintensive Prophylaxe mit Palivizumab auf relativ kurze Zeiträume zu konzentrieren. Die Prophylaxe gewährt allerdings keinen vollständigen Schutz.

Es gibt erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede. Jungen werden wegen ARI häufiger stationär aufgenommen. Zudem sind bei Jungen Mehrfachaufenthalte häufiger als bei Mädchen. Insbesondere als Säuglinge im Alter von 3 bis 6 Monaten sind Jungen wesentlich anfälliger als Mädchen. Für stationär aufgenommene Jungen und Mädchen ist jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Dauer der stationären Aufenthalte festzustellen.

Leukozytenzahlen bei rein viralen Erkrankungen von durchschnittlich $11,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ unterscheiden sich hochsignifikant von denen bei rein bakteriellen Erregern mit $15,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, wohingegen Leukozytenzahlen für viral-bakterielle Mischinfektionen mit $11,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ sich kaum von denen für rein virale Erkrankungen unterscheiden. Die bakterielle Komponente scheint insofern bei viral-bakteriellen Mischinfektionen kaum eine Rolle zu spielen, die virale Komponente dominiert und unterdrückt die bakterielle Leukozyten Stimulation. Dies ist für eine eventuelle Antibiotikabehandlung von Bedeutung, geringe Leukozytenzahlen schließen bakterielle Infektionen nicht aus.

Hinsichtlich der schlechtesten transkutan gemessenen Sauerstoffsättigung innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme kann ein signifikanter Unterschied zwischen ARI-Patienten mit Virennachweis mit durchschnittlich 89 % und solchen ohne Virennachweis mit 93 % festgestellt werden. Innerhalb der Patientengruppe mit Virennachweis sind keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf verschiedene virale Erreger feststellbar.

Der am häufigsten feststellbare virale Erreger mit weitem Abstand vor anderen Virentypen ist RSV. Die nächsthäufigsten viralen Erreger sind RhV und HBoV. Virale Doppelinfektionen sind selten und nur bei RSV, RhV und HBoV können nennenswerte virale Koinfektionen

nachgewiesen werden. Infektionen mit mehr als zwei respiratorischen Viren sind nicht beobachtet worden.

Unter den bakteriellen Erregern stellt die Gruppe der grampositiven Kokken mit *Staphylokokkus* und *Streptokokkus* den größten Anteil, dicht gefolgt von *Haemophilus*. Anders als bei viralen Erregern, treten Mehrfachinfektionen mit bakteriellen Erregern häufig auf, wobei oft auch Koinfektionen von mehr als zwei bakteriellen Erregern beobachtet werden. An solchen bakteriellen Mehrfachinfektionen sind besonders häufig *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *H. influenzae* beteiligt. Anders als bei Viren, scheinen bei bakteriellen Infektionen synergistische Effekte aufzutreten, die die Entstehung von Mehrfachinfektionen mit Bakterien begünstigen.

Bei viralen Erregern sind in fast der Hälfte der Fälle zusätzliche Koinfektionen mit bakteriellen Erregern zu vermerken, wobei am häufigsten *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. aureus* und *S. pneumoniae* in Kombination mit RSV und RhV gefunden worden sind.

Bei mehr als jeder vierten RSV-Infektion tritt RSV als alleiniger Erreger auf. Dies unterstützt die gängige These, dass RSV alleine Ursache für schwere symptomatische ARI sein kann. RSV ist nicht nur der am häufigsten festgestellte virale Erreger, sondern verursacht im Vergleich mit anderen viralen Erregern signifikant längere stationäre Krankenhausaufenthalte.

RhV ist - allerdings mit gehörigem Abstand zu RSV- der zweithäufigste virale Erreger. Auch bei RhV-Infektionen tritt dieser Erreger bei mehr als jeder vierten Infektion als alleiniger Erreger auf. Damit kann RhV wie RSV als alleinige Ursache für schwere symptomatische ARI angesehen werden. RhV-Infektionen sind zwar von den Fallzahlen her die zweithäufigste Ursache für stationäre Aufnahmen, stellen jedoch mit nur etwa einem Drittel der RSV Fallzahlen und mit weniger als halb so langer Behandlungsdauer eine wesentlich geringere Belastung als RSV dar. In der beobachteten Altersklasse von 3 Monaten bis 4 Jahren ist der Anteil an erkrankten Jungen fast fünfmal so hoch wie der Anteil an Mädchen. Im Vergleich zu anderen respiratorischen Viren ist dies der größte zu vermerkende Jungenüberschuss.

HBoV ist der dritthäufigste virale Erreger. HBoV-Infektionen ohne Koinfektionen sind im Vergleich zu RSV oder RhV sehr selten. Typischerweise tritt HBoV zusammen mit anderen viralen und bakteriellen Koinfektionen auf. Das erschwert Aussagen zur Pathogenität von HBoV. Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass HBoV pathogen ist und schwere symptomatische ARI auslösen kann. Infektionen mit Beteiligung von HBoV führen im Vergleich zu RSV und RhV zu wesentlich längeren stationären Aufenthalten. Der zeitliche Ablauf

einiger ARI mit HBoV-Beteiligung gibt begründeten Anlass zur Aufstellung der These, dass die Pathogenität von HBoV eventuell erst durch unmittelbar vorangehende andere respiratorische virale oder bakterielle Infektionen wirksam werden kann.

Bei AdV, dem in unserer Studie vierthäufigsten respiratorischen viralen Erreger, sind keine AdV-Infektionen ohne begleitende Koinfektionen beobachtet worden. Wegen der geringen Fallzahl und da AdV bekanntermaßen über einen langen Zeitraum persistiert, können hieraus jedoch in unserer Studie keine weiteren Schlüsse gezogen werden. Interessanterweise ist bei AdV - entgegen den bei RSV, RhV und HBoV beobachteten Geschlechterverhältnissen – der Anteil an Mädchen deutlich höher als der Anteil der Jungen. Wegen geringer Fallzahlen ist dieser Unterschied jedoch nicht statistisch abgesichert. Die Behandlungsdauer bei AdV liegt zwischen der von RhV und RSV.

Flu hat im Beobachtungszeitraum keine große Rolle gespielt. Die stationären Aufenthaltsdauern sind stark abhängig vom festgestellten Subtyp. Lange Aufenthaltsdauern scheinen durch begleitende Koinfektionen mit RSV verursacht. Der Mädchenanteil war geringfügig höher als der Jungenanteil.

PIV, CoV, MPV, HPeV und EV sind nur sporadisch gesichtet worden.

Unter den bakteriellen Erregern stellt die Gruppe der grampositiven Kokken den größten Anteil, wobei *S. aureus* und *S. pneumoniae* am häufigsten auftreten.

S. aureus tritt nur sehr selten allein in Erscheinung. Bei viralen respiratorischen Infektionen wird er oft als Koerreger beobachtet.

S. pneumoniae tritt überhaupt nicht allein als Pathogen in Erscheinung. *S. pneumoniae* ist anders als *S. aureus* eher selten mit respiratorischen viralen Erregern, sondern typischerweise mit anderen bakteriellen Koerregern vergesellschaftet. Bei diesen Koerregern handelt es sich meist um *Haemophilus*, *Moraxella* und *Streptokokkus*. Von *S. aureus* produziertes NAD fördert bekanntermaßen *Haemophilus*, ein ähnlicher Mechanismus scheint bei *Moraxella* und *Streptokokkus* zu wirken.

Haemophilus tritt häufig auf, wobei Koinfektionen von Haemophilen mit fast allen anderen nachgewiesenen Bakterien festgestellt werden konnten.

Moraxella, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella* sind schon deutlich seltener nachweisbar und alle anderen bakteriellen Erreger (*Proteus*, *Bacillus*, *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Chryseobacterium*, *Mycoplasma* und *Chlamydia*) treten in unserer Studie nur sporadisch auf.

Literaturverzeichnis

Abbott Fachinformation Synagis (2011). Fachinfo Fachinformationsverzeichnis Rote Liste Service GmbH, Frankfurt.

Abiko C, Mizuta K, Aoki Y, et al (2013). An outbreak of parainfluenza virus type 4 infections among children with acute respiratory infections during the 2011-2012 winter season in Yamagata, Japan. Japanese journal of infectious diseases 66:76-78.

Alam N, Ginneken JK van , Timaeus I (2009). Determinants of perceived morbidity and use of health services by children less than 15 years old in rural Bangladesh. Maternal and child health journal 13:119-129.

Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B (2005). Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 102:12891-12896.

Arbeitsanweisung Nachweis respiratorischer Viren (2007). Arbeitsanweisung Qualitativer Nachweis von respiratorischen Viren mittels Multiplex-PCR. Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Virologie, vom 01.04.2007, Homburg.

AWMF-LL 048-012 (2012). Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Düsseldorf.

Babouee B, Widmer A, Battegay M (2011). Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza. Der Internist 52:265-276.

BD Directigen™ RSV (2005). BD Diagnostics Becton, Dickinson and Company Sparks USA.

Behnke M, Hansen S, Leistner R, Peña Diaz LA, Gropmann A, Sohr D, Gastmeier P, Piening B (2013). Nosocomial infection and antibiotic use – a second national prevalence study in Germany. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(38):627-33. DOI:10.3238/arztebl.2013.0627.

Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al (1998). The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. New England Journal of Medicine 338:1405-1412.

Benschop K, Schinkel J, Minnaar R, et al (2006). Human parechovirus infections in Dutch children and the association between serotype and disease severity. Clinical infectious diseases 42:204-210.

Bergh van den , Biesbroek G, Rossen JWA, et al (2012). Associations between Pathogens in the Upper Respiratory Tract of Young Children: Interplay between Viruses and Bacteria. PLoS ONE 7:e47711.

Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J (2001). Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999. European journal of pediatrics 160:541-547.

Bicer S, Giray T, Col D, et al (2013). Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Italian journal of pediatrics* 39:22-7288-39-22.

Black CT, Kupferschmid JP, West KW, Grosfeld JL (1988). *Haemophilus parainfluenzae* infections in children, with the report of a unique case. *Review of Infectious Diseases* 10:342-346, Abstract.

Blinkhorn RJ, Adelstein D, Spagnuolo PJ (1989). Emergence of a new opportunistic pathogen, *Candida lusitanae*. *Journal of clinical microbiology* 27:236-240.

Bloomfield P, Dalton D, Karleka A, Kesson A, Duncan G, Isaacs D (2004). Bacteraemia and antibiotic use in respiratory syncytial virus infections. *Archives of Disease in Childhood* 89:363-367.

Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ (2013). Respiratory Syncytial Virus-A Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*.

Brisse S, Grimont F, Grimont PA. (Springer) (2006). *The Prokaryotes*. p.159-96.

CAP Bakterien Kit (2013). Autoimmun Diagnostika GmbH. http://www.aid-diagnostika.com/deutsch/kits/GenID/rdb_2135_d.htm. Letzter Zugriff 19.10.2013.

CDC-MERS-CoV Informationen (2013). CDC-MERS-Frequently Asked Questions. <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/faq.html>. Letzter Zugriff 17.07.2013.

Chang ML, Jordan-Villegas A, Evans A, Bhore R, Brock E, Mejias A, Siegel JD (2012). Respiratory viruses identified in an urban children's hospital emergency department during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic. *Pediatric emergency care* 28:990-997.

CHANOCK R, ROIZMAN B, MYERS R (1957). RECOVERY FROM INFANTS WITH RESPIRATORY ILLNESS OF A VIRUS RELATED TO CHIMPANZEE CORYZA AGENT (CCA) ISOLATION, PROPERTIES AND CHARACTERIZATION. *American Journal of Epidemiology* 66:281-290.

Child Mortality Report (2012). Levels and Trends in Child Mortality, Report 2012; http://www.childinfo.org/files/Child_Mortality_Report_2012.pdf. Letzter Zugriff 22.07.2013.

Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH (1969). Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *American Journal of Epidemiology* 89:449-463.

CLOPPER CJ, PEARSON ES (1934). THE USE OF CONFIDENCE OR FIDUCIAL LIMITS ILLUSTRATED IN THE CASE OF THE BINOMIAL. *Biometrika* 26:404-413.

Cui, M. (2013). Wie gefährlich ist das neue MERS-Virus? <http://www.dw.de/wie-gef%C3%A4hrlich-ist-das-neue-mers-virus/a-17158564>. Letzter Zugriff 16.10.2013.

De Jaegere AP, Lee JH van der, Cante C, Kaam AH van (2012). Early prediction of nasal continuous positive airway pressure failure in preterm infants less than 30 weeks gestation. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 101:374-379.

Deng J, Ma Z, Huang W, et al (2013). Respiratory virus multiplex RT-PCR assay sensitivities and influence factors in hospitalized children with lower respiratory tract infections. *Virologica Sinica* 28:97-102.

DNA/RNA-Extraktion (2009). Prüfverfahren automatisierte DNA/RNA-Extraktion mittels easyMAG der Firma bioMérieux. Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Virologie, PCR-Labor, Version 02 vom 25.03.2009, Homburg.

Do Amaral de Leon, Cristiano, Amantea SL, Pilger DA, Cantarelli V (2013). Clinical and epidemiologic profile of lower respiratory tract infections associated with human bocavirus. *Pediatric pulmonology* 9999: 1-7.

Douvoyiannis M, Kalyoussef S, Philip G, Mayers MM (2010). *Chryseobacterium indologenes* bacteremia in an infant. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 14:e531-e532.

Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, et al (2013). Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *The Lancet Infectious Diseases*.

DSMZ (2013). DSMZ: Bacterial Nomenclature Downloadseite: <http://www.dsmz.de/de/downloads/bacterial-nomenclature-downloadseite.html>. Letzter Zugriff 14.08.2013.

Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, et al (2013). Burden of human metapneumovirus infection in young children. *The New England journal of medicine* 368:633-643.

Elomari M, Coroler L, Verhille S, Izard D, Leclerc H (1997). *Pseudomonas monteilii* sp. nov., isolated from clinical specimens. *International Journal of Systematic Bacteriology* 47:846-852.

Emminger H (2011). *Exaplan Das Kompendium der klinischen Medizin*, 7. Auflage Elsevier Urban & Fischer, München.

ESPED-Jahresbericht 2011 - Schwere Erkrankungen an pandemischer Influenza (H1N1) bei Kindern (01.08.2009 - 30.07.2011), <http://www.esped.uni-duesseldorf.de/Jabe2011.pdf>. Letzter Zugriff 27.08.2013.

Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS (2006). Coronavirus HKU1 infection in the United States. *Emerging infectious diseases* 12:775.

Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al (2003). Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of pediatrics* 143:532-540.

Feltes TF, Sondheimer HM (2007). Palivizumab and the prevention of respiratory syncytial virus illness in pediatric patients with congenital heart disease. *Expert opinion on biological therapy* 7:1471-1480.

Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RM, et al (2011). A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatric research* 70:186-191.

Fleming DM, Pannell RS, Cross KW (2005). Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *Journal of epidemiology and community health* 59:586-590.

FTD Respiratory pathogens 21 (2012). FTD Respiratory pathogens 21 Manual. Fast-track Diagnostics, Version 3, March 2012, Luxembourg.

Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA (1986). Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 140:543, Abstract.

Göbel U, Gortner L (2008). Clinical research and practice in pediatrics. *Klinische Paediatric* 220:2-4.

Gortner L, Meyer S, Sitzmann C, editors (2012). *Duale Reihe Pädiatrie. 4., vollständig überarbeitete und erweiterter Auflage* ed. Stuttgart: George Thieme Verlag KG.

Gortner L, Shen J, Tutdibi E (2013). Sexual Dimorphism of Neonatal Lung Development. *Klinische Padiatrie* 225:64-69.

Hahn J. (2010). *Checkliste Innere Medizin. 6. vollständig überarbeitete Auflage* ed. Stuttgart: George Thieme Verlag.

Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH (1988). Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *The Journal of pediatrics* 113:266-271, Abstract.

Hamre D, Procknow JJ. (1999). A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY); Royal Society of Medicine.*

Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA (1999). Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Archives of Disease in Childhood* 81:417-421.

Herold G und Mitarbeiter, editors (2012). *Innere Medizin 2012*. Köln: Herold Gerd.

Hof H, Dörries R, editors (2009). *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie. 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage* ed. Stuttgart: George Thieme Verlag KG.

Honkinen M, Lahti E, Österback R, Ruuskanen O, Waris M (2012). Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection* 18:300-307.

Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, Tepper RS, Stocks J (2002). Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 165:1084-1092, Abstract.

Hoogen BG van den , Jong JC de, Groen J, Kuiken T, Groot R de , Fouchier RA, Osterhaus AD (2001). A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature medicine* 7:719-724.

Hoek L van der, Pyrc K, Jebbink MF, et al (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nature medicine* 10:368-373.

IMpact-RSV-Study-Group (1998). Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. *Pediatrics* 102:531-537.

Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ (2013). Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev*; 26(1): 135-62.

Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Soderlund-Venermo M (2011). Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Viro* 2012; 22(1): 46-64, published online 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/rmv.720.

Jartti T, Jartti L, Ruuskanen O, Söderlund-Venermo M (2012). New respiratory viral infections. *Current opinion in pulmonary medicine* 18:271-278.

John JF, Sharbaugh RJ, Bannister ER (1982). *Enterobacter cloacae*: bacteremia, epidemiology, and antibiotic resistance. *Review of Infectious Diseases* 4:13-28, Abstract.

Kamper-Jorgensen M, Benn CS, Simonsen J, Thrane N, Wohlfahrt J (2010). Clustering of acute respiratory infection hospitalizations in childcare facilities. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) 99:877-882.

Kayser F, Böttger C, Zinkernagel RM, Haller O, Eckert J, Deplazes P.(2010). Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie. 12. überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart George Thieme Verlag.

Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD, et al (1973). Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *American Journal of Epidemiology* 98:216-225.

Knapp JS, Totten P, Mulks M, Minshew B (1984). Characterization of *Neisseria cinerea*, a nonpathogenic species isolated on Martin-Lewis medium selective for pathogenic *Neisseria* spp. *Journal of clinical microbiology* 19:63-67.

Ku S, Hsueh P, Yang P, Luh K (2000). Clinical and microbiological characteristics of bacteremia caused by *Acinetobacter lwoffii*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 19:501-505.

Kuo C, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT (1995). *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *Clinical microbiology reviews* 8:451-461.

Lee EY, Khatwa U, McAdam AJ, Bastos Md, Mahmood SA, Ervoes JP, Boisselle PM (2010). *Streptococcus milleri* group pleuropulmonary infection in children: computed tomographic findings and clinical features. *Journal of computer assisted tomography* 34:927-932, Abstract.

Loubinoux J, Mihaila-Amrouche L, Le Fleche A, Pigne E, Huchon G, Grimont PA, Bouvet A (2003). Bacteremia caused by *Acinetobacter ursingii*. *Journal of clinical microbiology* 41:1337-1338.

Lüsebrink J, Wittleben F, Schildgen V, Schildgen O (2009). Human Bocavirus—Insights into a Newly Identified Respiratory Virus. *Viruses* 1:3-12.

Luksic I, Kearns PK, Scott F, Rudan I, Campbell H, Nair H (2013). Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age - a systematic review and meta-analysis. *Croatian medical journal* 54:122-134.

Mackay IM (2008). Human rhinoviruses: the cold wars resume. *J Clin Virol*; 42(4): 297-320.

Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, Fernández F, Fuse VA, Sala, M, Villalba A, Fermepin MR, Teper AM, Mistchenko AS (2010). Viruses and Atypical Bacteria Associated With Asthma Exacerbations in Hospitalized Children. *Pediatric Pulmonology* 45:619-625.

Martin AJ, Gardner PS, McQuillin J (1978). Epidemiology of respiratory viral infection among paediatric inpatients over a six-year period in north-east England. *Lancet* 2:1035-1038.

Matsui D, Kitasato Y, Honda S, et al (2007). A case of bacterial pneumonia caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, showing patchy consolidations resembling organizing pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai zasshi* = the journal of the Japanese Respiratory Society 45:36-42, Abstract.

Mauch H (2010). Qualitätsstandards EM. MiQ: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik; Infektionen des Mundes und der oberen Atemwege (MiQ 13a und 13b), Infektionen der tieferen Atemwege (MiQ 7 und 8). Urban & Fischer, 2. Auflage.

McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM (1967). Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 57:933.

Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeh AA, Stephens GM (2013). Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *New England Journal of Medicine*.

Mogens K, Heine-Jensen J, Bülow P (1972). *Haemophilus* in the upper respiratory tract of children. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section B Microbiology and Immunology* 80:571-578, Abstract.

Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS (2008). Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *Journal of Infectious Diseases* 198:962-970.

Moriyama Y, Hamada H, Okada M, et al (2010). Distinctive clinical features of human bocavirus in children younger than 2 years. *European journal of pediatrics* 169:1087-1092.

Morris J, Blount R, Savage R (1956). Recovery of Cytopathogenic Agent from Chimpanzees with Goryza. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY); Royal Society of Medicine, Abstract.

MORRIS, S.K., DZOLGANOVSKI, B., BEYENE, J. and SUNG, L. (2009). A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC infectious diseases*, 9, pp. 106-2334-9-106.

Muntau AC (2009). *Intensivkurs Pädiatrie*. 5. Auflage Elsevier Urban & Fischer, München.

Nair H, Simoes EA, Rudan I, et al (2013). Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet* 381:1380-1390.

Ohm-Smith M J (2004). Evaluation of the Binax NOW, BD Directigen, and BD Directigen EZ Assays for Detection of Respiratory Syncytial Virus. 42:2996-2999.

Pandey A, Sengupta PG, Mondal SK, et al (2002). Gender differences in healthcare-seeking during common illnesses in a rural community of West Bengal, India. *Journal of health, population, and nutrition* 20:306-311, Abstract.

Parnes C, Guillermin J, Habersang R, et al (2003). Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatric pulmonology* 35:484-489.

Peiris J, Lai S, Poon L, et al (2003). Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet* 361:1319-1325.

Peltola VT, Mccullers JA (2004). Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *The Pediatric infectious disease journal* 23:S87-S97.

Poets CF, Stebbens VA, Lang JA, O'Brien LM, Boon AW, Southall DP (1996). Arterial oxygen saturation in healthy term neonates; *Eur J Pediatr.* 1996 Mar;155(3):219-23.

Pollak A, Birnbacher R (2004). Preterm male infants need more initial respiratory support than female infants. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 93:447-448.

Pressemeldung - Abbott Deutschland; http://www.abbott.de/press/show/e7340/e19675/e17683/index_de.html. Letzter Zugriff 14.07.2013.

Price WH (1956). The Isolation of a New Virus Associated with Respiratory Clinical Disease in Humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 42(12): 892-6.

Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, et al (2011). Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics* 128:e1450-8.

Reiche J, Schweiger B (2009). Genetic variability of group A human respiratory syncytial virus strains circulating in Germany from 1998 to 2007. *Journal of clinical microbiology*, 47:1800-1810.

Renesse A von, Schildgen O, Klinkenberg D, Muller A, Moers A von, Simon A, DSM RSV Study Group (2009). Respiratory syncytial virus infection in children admitted to hospital but ventilated mechanically for other reasons. *Journal of medical virology* 81:160-166.

Renwick N, Schweiger B, Kapoor V, et al (2007). A recently identified rhinovirus genotype is associated with severe respiratory-tract infection in children in Germany. *The Journal of infectious diseases* 196:1754-1760.

Rietveld E, Jonge HC de, Polder JJ, Vergouwe Y, Veeze HJ, Moll HA, Steyerberg EW (2004). Anticipated costs of hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children at risk. *The Pediatric infectious disease journal* 23:523-529.

RKI-Acinetobacter baumannii (2013). RKI. Epidemiologisches Bulletin; Acinetobacter baumannii - ein Krankenhauskeim mit beunruhigendem Entwicklungspotenzial; http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/32/Art_01.html. Letzter Zugriff 23.08.2013.

RKI-Enteroviren (2009, durchgesehen 2012). RKI - Enteroviren - Kompendium Infektiologie & Infektionsschutz ; http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/E/Enteroviren/Kompendium.html;jsessionid=5524A4CE36007F7087EAA3FFCF1C1CAF.2_cid381#Echo. Letzter Zugriff 17.07.2013.

RKI-RSV (2004, aktualisiert 2011). RKI - Ratgeber für Ärzte – Respiratorische Synzytial-Viren-Infektionen (RSV) (2011). Robert Koch-Institut, Berlin (URL <http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber-RSV.html>).

RKI-SARS (2003). RKI - Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom (SARS); <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/S/SARS/SARS-Corona.html>. Letzter Zugriff 28.08.2013.

RKI-Situationseinschätzung zu MERS-CoV (2013). RKI - Coronavirus-Infektionen - Situationseinschätzung des RKI zu Erkrankungsfällen durch das Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV); <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/C/Corona/MERS-CoV.html?nn=3223662>. Letzter Zugriff 20.07.2013.

Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al (2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. Science 300:1394-1399.

Rozkiewicz D, Daniluk T, Zaremba ML, et al (2006). Oral Candida albicans carriage in healthy preschool and school children. Advances in medical sciences 51 Suppl 1:187-190, Abstract.

Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR (2011). Viral pneumonia. The Lancet 377:1264-1275.

Sakazaki R, Tamura K, Kosako Y, Yoshizaki E (1989). Klebsiella ornithinolytica sp. nov., formerly known as ornithine-positive Klebsiella oxytoca. Current microbiology 18:201-206.

Selvarangan R, Abel D, Hamilton M (2008). Comparison of BD Directigen™ EZ RSV and Binax NOW® RSV tests for rapid detection of respiratory syncytial virus from nasopharyngeal aspirates in a pediatric population. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 62: 157-161.

Simoes E, Groothuis J, Tristram D, Alessi K, Lehr M, Siber G, Welliver R (1996). Respiratory syncytial virus-enriched globulin for the prevention of acute otitis media in high-risk children. The Journal of pediatrics 129:214-219.

Simon A, Amman R A, Wilkesmann A, et al. (2007). Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicenter database. Eur J Pediatr (2007) 166:1273–1283.

Simon A, Muller A, Khurana K, et al (2008). Nosocomial infection: a risk factor for a complicated course in children with respiratory syncytial virus infection--results from a prospective multicenter German surveillance study. International journal of hygiene and environmental health 211:241-250.

Simon A, Nowak H, Sterz R (2011a). Use of palivizumab in Germany: data from 2002-2007. *Klinische Padiatrie* 223:292-298.

Simon A, Prusseit J, Muller A (2011b). Respiratory syncytial virus infection in children with neuromuscular impairment. *The open microbiology journal* 5:155-158.

Simon A, Roland A (2007). Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *European journal of pediatrics*, 166:1273-1283.

Spielmann S. Normwerte der postduktalen Sauerstoffsättigung bei reifen Neugeborenen in den ersten zehn Lebensminuten [Dissertation]. Hamburg: Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg; 2010 <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?language=de&sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12612-0002>. Letzter Zugriff 08.05.2013.

Stocks J, Henschen M, Hoo AF, Costeloe K, Dezateux C (1997). Influence of ethnicity and gender on airway function in preterm infants. *American journal of respiratory and critical care medicine* 156:1855-1862.

Subhi R, Adamson M, Campbell H, Weber M, Smith K, Duke T (2009). Hypoxaemia in Developing Countries Study Group. The prevalence of hypoxaemia among ill children in developing countries: a systematic review. *The Lancet infectious diseases* 9:219-227, Abstract.

Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogovic J, Markovinovic L, Knezovic I, Mlinaric-Galinovic G (2012). Adenovirus respiratory infections in hospitalized children: clinical findings in relation to species and serotypes. *The Pediatric infectious disease journal* 31:680-684.

Taxonomy browser (2013). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>. Letzter Zugriff 14.08.2013.

Therapiehinweis zu Palivizumab (2008). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Palivizumab. Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise Bundesministerium für Gesundheit BAnz Nr. 181 v. 27.11.2008, S. 4260

Völz S, Schildgen O, Klinkenberg D, et al (2007). Prospective study of Human Bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 40:229-235.

Weber A, Weber M (2001). Modelling epidemics caused by respiratory syncytial virus (RSV). *Mathematical biosciences*, 152:95-113.

Weigl J A I, Puppe B (2000). Epidemiological investigation of nine respiratory pathogens in hospitalized children in Germany using Multiplex Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction. 19:336-343.

Weigl J A I, Puppe B (2001). Seasonality of Respiratory Syncytial Virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany over a 7-year period. 30:186-192.

Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, et al (2009). Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization. *The Journal of pediatrics* 154:694-699.

Weiß C (2010). *Basiswissen Medizinische Statistik*. 5. überarbeitete Auflage Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Whiley RA, Hall LM, Hardie JM, Beighton D (1999). A study of small-colony, beta-haemolytic, Lancefield group C streptococci within the anginosus group: description of *Streptococcus constellatus* subsp. *pharyngis* subsp. nov., associated with the human throat and pharyngitis. *International Journal of Systematic Bacteriology* 49 Pt 4:1443-1449.

WHO-ARI (2009). WHO | Acute Respiratory Infections (Update September 2009); http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index3.html. Letzter Zugriff 10.08.2013.

WHO Battle against Respiratory Viruses (BRaVe) initiative (2013). http://www.who.int/influenza/patient_care/clinical/brave/en/. Letzter Zugriff 06.07.2013.

WHO-MERS-CoV (2013). WHO | Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - update; http://www.who.int/csr/don/2013_07_18/en/index.html. Letzter Zugriff 20.07.2013.

Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, et al (2007). Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *The Pediatric infectious disease journal* 26:485-491.

Wolthers KC, Benschop KS, Schinkel J, et al (2008). Human parechoviruses as an important viral cause of sepsislike illness and meningitis in young children. *Clinical infectious diseases* 47:358-363.

Woo PC, Lau SK, Chu C, et al (2005). Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *Journal of virology* 79:884-895.

Wu H, Pfarr DS, Losonsky GA, Kiener PA (2008). Immunoprophylaxis of RSV infection: advancing from RSV-IGIV to palivizumab and motavizumab. *Current topics in microbiology and immunology* 317:103-123, Abstract.

Yoshida LM, Suzuki M, Nguyen HA, et al (2013). Respiratory syncytial virus, its co-infection and paediatric lower respiratory infections. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*.

Zaki AM, Boheemen S van, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine* 367:1814-1820.

Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al (2008). Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *The New England journal of medicine* 359:1555-1564.

Zhao B, Yu X, Wang C et al (2013). High Human Bocavirus Viral Load Is Associated with Disease Severity in Children under Five Years of Age. *PloS one* 8:e62318.

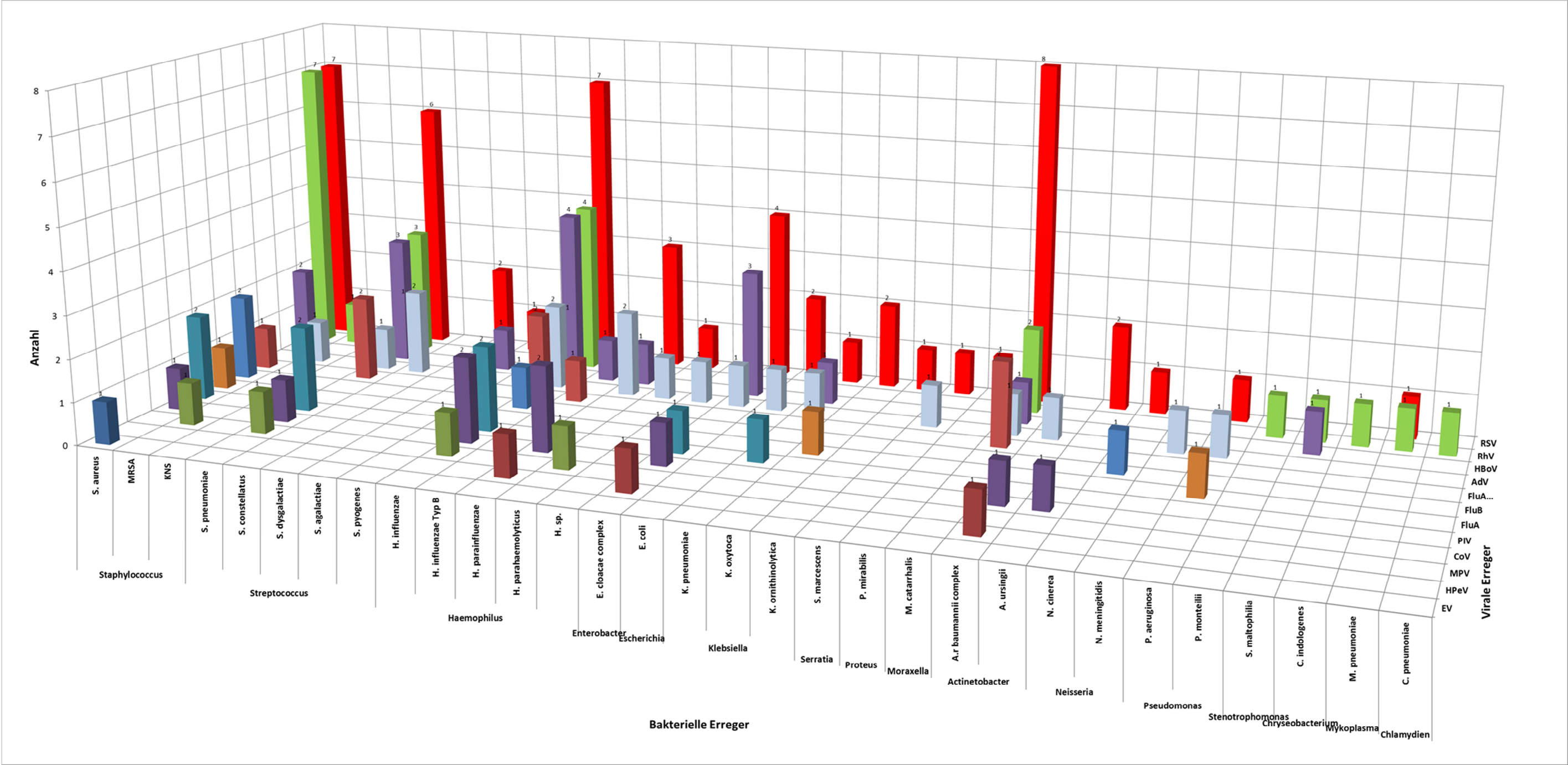


Abb. 31: Viral-bakterielle Koinfektionen

Vorträge und Publikationen

Teilergebnisse aus dieser Dissertation sollen veröffentlicht werden:

Features of Human Bocavirus versus Respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus

Results of ARI-Paed Study Homburg / Saar 2011 to 2013

Nora Schmitz¹, Alexander Larsen¹, Arne Simon¹, Dominik Monz¹, Tilman Rohrer¹, Lutz von Müller², Matthias Hermann², Marlies Sauter³, Jürgen Rissland³, Sigrun Smola³, Ludwig Gortner¹

¹Department of Paediatrics and Neonatology, ²Institute of Medical Microbiology and Hygiene, ³Institute of Virology; Saarland University, Homburg, Saar, Germany

Teilergebnisse aus dieser Dissertation wurden vorgetragen:

RSV-Infektionen im frühen Kindesalter – Klinische und Labordaten

Abstract für Frankfurt Symposium RSV, 28.09.2013

Ludwig Gortner¹, Nora Schmitz¹, Alexander Larsen¹, Sigrun Smola³

Präsentation der Daten in Frankfurt als Vortrag durch Herrn Professor Dr. med. Ludwig Gortner

Hauptvorlesung „Pädiatrie“, SS 2013

Präsentation einiger Daten durch Herrn Prof. Dr. med. Ludwig Gortner

Doktorandenseminar, SS 2013

Präsentation der Struktur der Datenbank mit den gesammelten Daten und einiger Auswertungen im Doktorandenseminar der Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, 14. Juni 2013 durch Nora Schmitz

Ergebnisse aus den Abschnitten „Saisonale Schwankungen“ und „Respiratory Syncytial Virus (RSV)“ sind an das RKI in Bezug auf Impfempfehlungen zur Synagis-Prophylaxe weitergeleitet worden.

durch Frau Prof. Dr. med. Sigrun Smola

Weitere Veröffentlichung mit Beteiligung von Nora Schmitz:

Involvement of Galectin-9/TIM-3 Pathway in the Systemic Inflammatory Response in Early-Onset Preeclampsia.

Eva Miko^{1,5}, Matyas Meggyes^{1,5}, Barbara Bogar¹, Nora Schmitz¹, Aliz Barakonyi^{1,5}, Akos Varnagy², Balint Farkas², Peter Tamas², Jozsef Bodis², Julia Szekeres-Bartho^{1,5}, Zsolt Illes^{3,4}, Laszlo Szereday^{1,5}

PLOS one 2013; 8(8): e71811

¹Department of Medical Microbiology and Immunology, Clinical Centre, University of Pecs, Pecs, Hungary, ²Department of Obstetrics and Gynaecology, Clinical Centre, University of Pecs, Pecs, Hungary, ³Department of Neurology, Odense, Denmark, ⁴Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Denmark, ⁵Janos Szentagothai Research Centre, Pecs, Hungary

*Es ist ein lobenswerter Brauch:
Wer Gutes bekommt, der bedankt sich auch.*

Wilhelm Busch (1832 – 1908)

Ich möchte all denen danken, die mich während des Entstehungsprozesses meiner Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.

Mein Dank gilt ganz besonders Herrn Professor Gortner, der die Entstehung dieser Promotionsarbeit beginnend mit der interessanten Fragestellung über wertvolle Ideen und Anregungen sowie fortwährender konstruktiver Kritik bis zur Fertigstellung begleitet hat.

Dank gebührt insbesondere auch Frau Professorin Smola, die durch wertvolle Hinweise die Thematik der Arbeit maßgeblich beeinflusst hat.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Rohrer für seine Anregungen zu methodischen Fragen und seinen motivierenden Zuspruch.

Herrn Dr. Larsen möchte ich für die gute Betreuung danken.

Bei Frau Stahl möchte ich mich für die Bereitstellung von ARI-Daten und die freundliche Unterstützung in vielfältigen organisatorischen Fragen bedanken.

Außerdem gilt mein Dank dem gesamten Ärzteteam und dem Pflegepersonal des Universitätsklinikums für Kinder- und Jugendmedizin Homburg, Saar sowie den Mitarbeitern des Zentrallabors und der virologischen und mikrobiologischen Institute für ihre Unterstützung.

Meinen Eltern und meinen Schwestern danke ich für Beistand in jedweder Hinsicht.